

UNIVERSITÉ DE LYON
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE — N° 170

TRAVAIL DES LABORATOIRES A. LUMIÈRE
ET DU LABORATOIRE DE PHARMACOLOGIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE DE LYON

RECHERCHES
sur
l'Hyposulfite de Magnésium

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON
(SECTION DE PHARMACIE)

présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie
Le 16 Juin 1932

PAR

Maurice JINOT

Né le 17 Mars 1904 à Saint-Etienne (Loire)

PHARMACIEN DE 1^{re} CLASSE

Licencié es-Sciences. Diplômé de Bactériologie



LYON
IMPRIMERIE LÉON SÉZANNE

75, rue de la Buire, 75

JUIN 1932

RECHERCHES
sur
l'Hyposulfite de Magnésium



Digitized by the Internet Archive
in 2026

UNIVERSITÉ DE LYON

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE — N° 170

TRAVAIL DES LABORATOIRES A. LUMIÈRE
ET DU LABORATOIRE DE PHARMACOLOGIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE DE LYON

RECHERCHES

sur

l'Hyposulfite de Magnésium

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON
(SECTION DE PHARMACIE)

présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie
Le 16 Juin 1932

PAR

Maurice JINOT

Né le 17 Mars 1904 à Saint-Etienne (Loire)

PHARMACIEN DE 1^{re} CLASSE

Licencié es-Sciences. Diplômé de Bactériologie



LYON

IMPRIMERIE LÉON SÉZANNE

75, rue de la Buire, 75

—
JUIN 1932

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire.....	M. L. HUGOUNENQ.
Doyen.....	M. J. LÉPINE.
Assesseur.....	M. ROLLET.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. CAZENEUVE, ROQUE, LANNOIS, HUGOUNENQ, ROCHET, BARRAL

PROFESSEURS

Cliniques médicales.....	{	MM. PIC
Cliniques chirurgicales.....		PAVIOT
Clinique obstétricale et Accouchements.....		TIXIER
Clinique ophtalmologique.....		BERARD
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....		VORON
Clinique neurologique et psychiatrique.....		ROLLET
Clinique des maladies des enfants.....		NICOLAS
Clinique des maladies des femmes.....		LEPINE (J.)
Clinique d'oto-rhino-laryngologie.....		MOURIQUAND
Clinique des maladies des voies urinaires.....		VILLARD
Clinique chirurgicale, infantile et Orthopédie.....		COLLET
Clinique et prophylaxie de la tuberculose.....		GAYET
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie.....		NOVE-JOSSERAND
Chimie biologique et médicale.....		COURMONT
Chimie organique et Toxicologie.....		CLUZET
Matière médicale et Botanique.....		FLORENCE
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.....		MOREL
Anatomie.....		MANCEAU
Histologie.....		GUIART
Physiologie.....		LATARJET
Pathologie externe.....		POLICARD
Pathologie interne.....		DOYON
Pathologie et Thérapeutiques générales.....		VALLAS
Anatomie pathologique.....		FROMENT
Chirurgie opératoire.....		CADE
Médecine expérimentale et comparée et Bactériologie.....		FAVRE
Médecine légale.....		PATEL
Hygiène.....		ARLOING (F.)
Thérapeutique.....		ETIENNE MARTIN
Pharmacie et Pharmacologie.....		ROCHAIX
Hydrologie thérapeutique et Climatologie.....		SAVY
		LEULIER
		PIÉRY

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Propédeutique de gynécologie.....	CONDAMIN
Chargé d'un cours d'Anatomie médico-chirurgicale.....	THEVENOT (Léon).
Chargé d'un cours d'Embryologie.....	NOEL

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Puériculture et hygiène de la première enfance.....	MM. RHENTER
Chirurgie expérimentale.....	TAVERNIER
Applications du radium.....	NOGIER
Stomatologie.....	TELLIER

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
NOGIER	DUFOURT	BERNHEIM	MORENAS
RHENTER	DEVIC	DECHAUME	ROCHE
MAZEL	GABRIELLE	POLLOSSON	REBATTU, Ch.
SANTY	MARTIN (Joseph)	CHAMBON	REVOL Ch.
CHALIER (André)	ROCHET (Ph.)	CIBERT	SEDALLIAN Ch.
CHALIER (Joseph)	WERTHEIMER	EPARVIER	ENSELME Ch.
DUMAS	GATÉ	GUILLEMINET	

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. LEULIER, *Président* ; MOREL et MANCEAU, *Assesseurs* ;
M. CHAMBON, *Agrégé*.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.



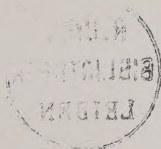
A MON PERE. A MA MERE

Je dédie ce modeste travail, gage de
mon affection et de mon éternelle
reconnaissance.

A MON FRERE. A SA FAMILLE

Hommage d'affectueuse gratitude.

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS



A MONSIEUR AUGUSTE LUMIERE

Commandeur de la Légion d'Honneur.

Membre Correspondant de l'Institut.

A mon Président de Thèse

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. LEULIER

Professeur de Pharmacie,
Chevalier de la Légion d'Honneur.

A MES JUGES :

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. MOREL

Professeur de Chimie organique et de Toxicologie.
Chevalier de la Légion d'Honneur.

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. MANCEAU

Professeur de Matière Médicale et Botanique,
Chevalier de la Légion d'Honneur.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ CHAMBON

A MONSIEUR J. CHEVROTIER

Pharmacien,

Docteur ès-sciences.

A MONSIEUR LE DOCTEUR A. LEONET

Ancien Chef de Clinique Neuro-Psychiâtrique.

MEIS ET AMICIS

AVANT-PROPOS

L'idée première de ce travail nous a été suggérée par M. Auguste LUMIÈRE.

Nous sommes heureux de lui présenter ici l'assurance de nos sentiments de profonde reconnaissance, et nous le prions respectueusement de bien vouloir agréer nos sentiments émus pour sa bienveillance à notre égard.

Monsieur le Professeur LEULIER a bien voulu nous faire l'honneur de nous diriger dans l'exécution de ce travail et de présider notre Jury.

Nous tenons à l'assurer ici de nos sentiments les plus sincères de bien vive reconnaissance.

Nous présentons respectueusement l'expression de notre gratitude à Monsieur le Doyen Jean LÉPINE qui a bien voulu nous permettre de pratiquer à l'Asile de Bron, des prélèvements indispensables à un chapitre de notre travail.

Nous n'aurions garde non plus d'oublier la dette que nous avons contractée envers nos Maîtres de la Faculté de Pharmacie de Lyon, dont l'enseignement

nous a permis d'acquérir les connaissances nécessaires à cette étude.

Monsieur J. CHEVROTIER, Pharmacien, Docteur-ès-Sciences, aux travaux de qui nous avons fait fort souvent appel, a apporté une bienveillante attention à nos expériences. Qu'il trouve ici l'expression de nos remerciements et de notre très vive gratitude.

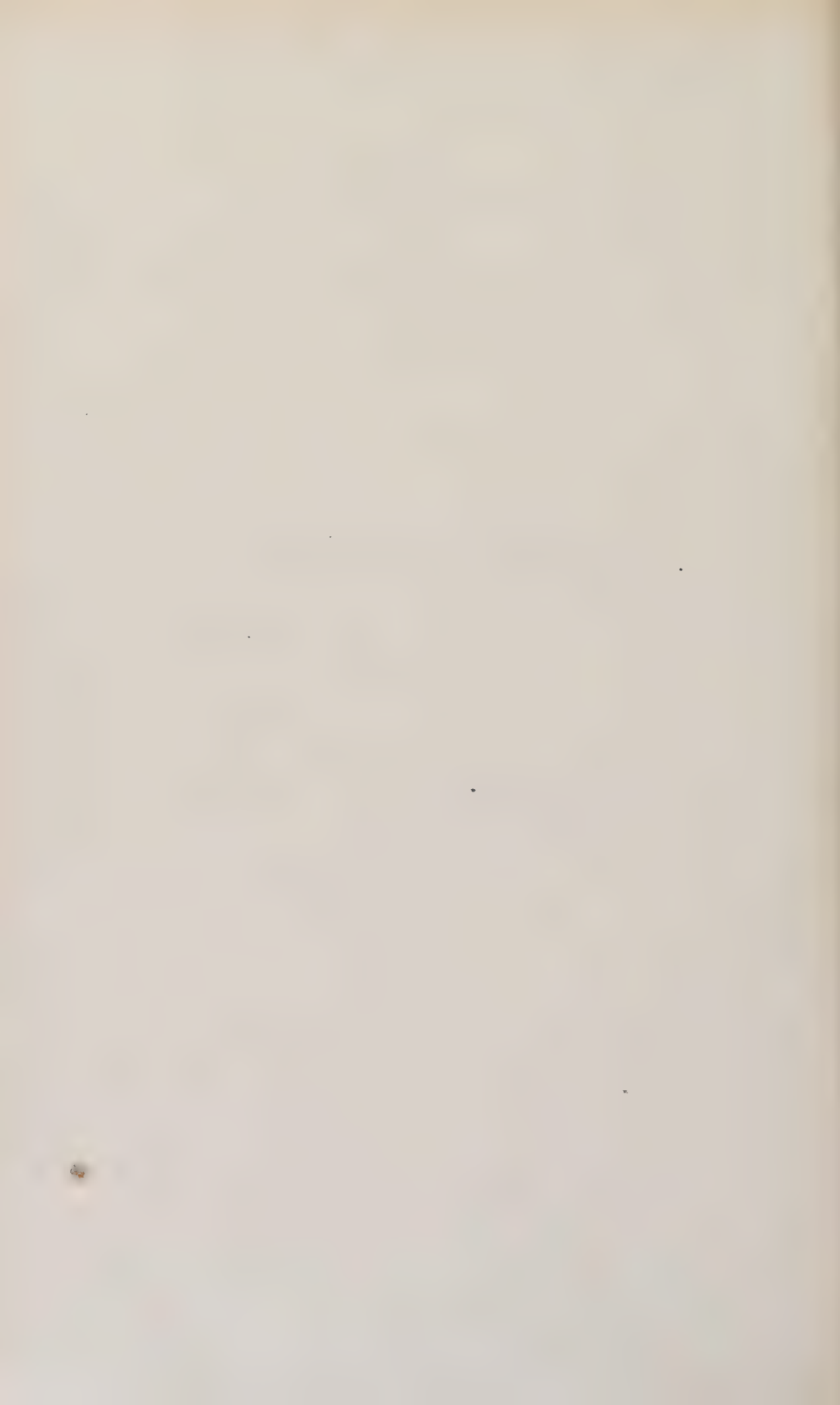
Le Docteur LÉONET nous a fait profiter de ses connaissances et de son attention scientifique toujours en éveil. L'assurer de notre reconnaissance est peut-être insuffisant ; cependant, nous le prions de croire que notre travail en commun sera pour nous un des souvenirs les plus attachants de notre vie d'étudiant.

Nous remercions Monsieur le Docteur LARRIVÉ, chef de clinique psychiatrique, dont la bienveillance nous fut toujours acquise.

Enfin, nous remercions sincèrement MM. CHAILLET et TRIOLET, Internes des Asiles du Rhône, dont nous avons mis largement à contribution les connaissances psychiatriques, et qui ont bien voulu nous faciliter notre tâche dans toute sa partie se rapportant à leur spécialité ; nos remerciements s'adressent aussi à M^{me} COTTO qui a gracieusement mis à notre disposition ses travaux et observations.

PREMIÈRE PARTIE

HISTORIQUE



HISTORIQUE

Les hyposulfites ou thiosulfates, l'hyposulfite de soude en particulier, sont des médicaments depuis longtemps connus, mais, jusqu'en 1920, leurs indications majeures consistaient dans la thérapeutique de certaines formes d'infection pulmonaire, et plus spécialement de la bronchite fétide.

Nous ne songeons point à faire une revue générale de la médication hyposulfitique, mais, dans ces courtes notes historiques, à mettre en évidence seulement les idées qui ont présidé à l'adaptation de l'hyposulfite de magnésium à la thérapeutique. Notons d'abord que l'on ne saurait traiter de l'hyposulfite de magnésium sans considérer que l'introduction de ce produit en thérapeutique est le résultat des travaux d'Auguste LUMIÈRE.

L'hyposulfite de magnésium fut en effet appliqué par A. LUMIÈRE à la thérapeutique, essentiellement comme médicament anti-choc, et, dans les préoccupations de cet auteur, les actions diverses qui s'éloignaient du grand problème de l'anaphylaxie sont passées au second plan.

L'idée directrice et les précédents qui ont abouti à

l'application thérapeutique de l'hyposulfite de magnésium sont les suivants :

LUMIÈRE et CHEVROTIER ont signalé dès 1920, dans une note à l'Académie des Sciences de Paris, la propriété que possède l'hyposulfite de soude d'éviter les chocs anaphylactiques chez des animaux sensibilisés avec du sérum normal de mouton.

Déjà, la même année, dans une étude publiée par *La Presse Médicale* (28 juin 1920), RAVAUT avait fait connaître les excellents effets obtenus en dermatologie par l'emploi à hautes doses de l'hyposulfite de soude.

Le 4 août 1923, R. MATHIEU, interne dans le service de Pierre MARIE, à la Salpêtrière, communiquait à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, le résultat de ses recherches sur l'utilisation thérapeutique de l'hyposulfite de soude dans les œdèmes aigus circonscrits de QUINCKE, l'épilepsie et la chorée.

Vers la même époque, RAVAUT et RABEAU ont publié, dans *Le Bulletin Médical*, une observation relative à la disparition d'un érysipèle chronique sous l'influence de l'hyposulfite de soude.

Ce sont, en somme, différentes relations d'effets thérapeutiques acquis par la cure de l'instabilité humorale. En d'autres termes, ces travaux cliniques se rapportent à des faits qui, dans la nosologie, doivent être classés sous la grande rubrique de l'anaphylaxie.

Poursuivant l'étude des phénomènes si troublants qui en sont la manifestation, A. LUMIÈRE a été conduit à envisager l'hyposulfite de magnésium. Reprenant, en effet, l'étude des propriétés thérapeutiques des hypo-

sulfites, il substitua à l'hyposulfite de soude, l'hyposulfite de magnésium.

Les raisons de ce choix furent les suivantes :

A. LUMIÈRE et J. CHEVROTIER avaient montré, en 1920, que l'addition d'un demi-centimètre cube d'une solution à 5 % d'hyposulfite de soude à la dose déchaînante de sérum de mouton supprimait le choc chez des cobayes préalablement sensibilisés pour cet antigène, alors que les témoins succombaient infailliblement à l'injection intra-cardiaque du même sérum additionné d'un égal volume de solution isotonique de chlorure de sodium.

Reprenant la question en 1928, A. LUMIÈRE et M^{me} MALESPINE ont attribué tout d'abord cette action protectrice à la propriété que possède l'hyposulfite de dissoudre les floculats responsables des chocs, mais, depuis lors, ils ont constaté que le mécanisme de la protection n'était pas aussi simple, car cette substance exerce aussi son pouvoir empêchant, à un moindre degré, à l'égard des chocs provoqués par des précipités, tels que le sulfate de baryte qu'elle est cependant incapable de dissoudre. En remplaçant alors le sodium par le magnésium dans sa combinaison hyposulfitique, ils ont constaté que dans ces conditions le choc anaphylactoïde pouvait être complètement supprimé.

Partant d'une suspension de sulfate de baryte à grains très fins renfermant 235 milligrammes de sulfate de baryum par litre et tuant invariablement un cobaye de 350 grammes en deux minutes, à la dose de 1/2 cc., ils ont réalisé de nombreuses expériences dans lesquelles le composé protecteur a été administré soit en même temps que le précipité déchaînant, soit aussitôt après,

soit immédiatement avant lui. Voici, à titre d'exemple, quelques-uns des résultats obtenus par ces auteurs :

1° *Suspension barytique et hyposulfite magnésien injectés simultanément.*

Cobaye (mâle). P=420 gr. Injection intra-cardiaque gauche d'un mélange de 1/2 cc. de solution de S^2O^3Mg à 10 % et de 8/10 de cc. de SO^4Ba . Au cours de l'injection, l'animal paraît présenter de la raideur musculaire, puis la résolution se produit presque aussitôt, sans qu'aucun autre symptôme survienne. La protection paraît complète.

Cobaye (femelle). P=300 gr. Injection intra-cardiaque du même mélange. Des mouvements convulsifs se produisent, l'animal détaché présente de la parésie des membres antérieurs qui cesse au bout de quelques instants sans autre incident de choc.

Les mêmes doses de précipités barytiques exercent sur les animaux témoins de même poids une action quasi foudroyante qui les fait succomber en moins de deux minutes.

2° *Injection préalable d'hyposulfite de magnésium.*

Cobaye (mâle). P=270 gr. Injection de 1/2 cc. de S^2O^3Mg à 10 % et, aussitôt après, de 7/10 de cc. de SO^4Ba . Choc subaigu qui dure quelques secondes puis l'animal se rétablit.

Cobaye (mâle). P=310 gr. Même technique, mais emploi d'une solution de S^2O^3Mg à 4 % (1 cc.). Convulsions cloniques violentes. Choc aigu. On pratique aussitôt une nouvelle injection d'hyposulfite (1/2 cc. à 10 %). Tous les symptômes cessent instantanément.

3° Injection hyposulfite aussitôt après l'injection barytique.

Cobaye (mâle). P = 375 gr. Introduction de 7/10 de cc. de SO^4Ba dans le cœur gauche puis, sans retirer l'aiguille, 1/2 cc. de $\text{S}^2\text{O}^3\text{Mg}$ à 5 %. Choc subaigu, paralysie. L'animal ne paraissant pas se rétablir, on injecte de nouveau 1/2 cc. de la même solution. Tous les accidents de choc disparaissent aussitôt.

Des expériences analogues ont été instituées en utilisant l'encre de Chine R. A. L., pour usages bactériologiques, qui provoque des chocs violents entraînant la mort en 3 minutes à la dose de 1 cc. Les mêmes effets de protection ont été enregistrés.

L'encre de Chine ordinaire ne peut être employée parce qu'elle précipite en gros flocons par les sels magnésiens.

Cette expérimentation démontre que l'hyposulfite de magnésium peut préserver complètement des chocs anaphylactoïdes lorsqu'il est mélangé à la dose déchaînante.

La protection est moins efficace quand la solution magnésienne est injectée immédiatement avant le précipité.

Les accidents anaphylactoïdes étant déclenchés, il est encore possible de les faire cesser, à la condition de faire agir l'hyposulfite de magnésium d'une manière suffisamment précoce.

Ayant obtenu des effets de protection très nets contre le choc barytique au moyen de l'hyposulfite de magnésium, A. LUMIÈRE et M^{me} MALESPINE ont étudié l'action

de cette substance sur le choc anaphylactique véritable.

Pour cela, des cobayes ont été sensibilisés le 23 novembre 1928 par l'injection sous-cutanée de 1 cc. de sérum de cheval dilué à 1/50°. Au bout de 45 jours, on s'est assuré que ces animaux étaient bien anaphylactisés, en administrant par voie cardiaque, à l'un d'eux, pris comme témoin, 1/2 cc. du même sérum de cheval pur additionné de 1/2 cc. de sérum physiologique.

Sous cette influence, l'animal semble aussitôt inquiet, puis, au bout de 30 secondes, présente un prurit nasal violent accompagné de claquement des mâchoires et de hoquets convulsifs ; quelques instants plus tard, il effectue des sauts en hauteur sur place et des convulsions cloniques violentes surviennent à la suite desquelles le cobaye tombe sur le flanc ; il se relève puis retombe inerte ; à ce moment, le réflexe cornéen est aboli pendant deux minutes environ après lesquelles l'animal se dresse sur ses pattes antérieures ; une dyspnée violente apparaît qui dure une demi-heure et la crise se termine par une période de somnolence et de hérissonnement. L'injection déchainante a donc provoqué chez le témoin un choc suraigu non mortel.

Si on administre par la même voie intra-cardiaque, à un autre animal sensibilisé de la même manière, la même dose de sérum de cheval, c'est-à-dire 1/2 cc., mais cette fois mélangée avec 1/2 cc. de solution d'hyposulfite de magnésium à 10 %, soit 5 centigrammes, les symptômes constatés sont insignifiants, ils consistent en une très légère dyspnée et en quelques

secousses myocloniques qui disparaissent complètement 4 ou 5 minutes après le traitement.

En diminuant de moitié la dose de substance protectrice (1/2 cc. de solution d'hyposulfite de magnésium à 5 %, soit 2,5 centigrammes) les troubles de choc atténué sont un peu plus marqués et se prolongent pendant 20 minutes environ.

Si l'on réduit encore la quantité d'hyposulfite de magnésium (1/2 cc. à 2 %, soit 1 centigramme), les premiers symptômes de choc se rapprochent de ceux que les animaux témoins avaient présentés : hoquets violents, claquement des mâchoires, agitation, puis, brusquement, au bout d'une minute et demie, l'effet de protection se manifeste, l'animal est immobile, sa démarche est encore mal assurée, ensuite, il a quelques frémissements musculaires, il est somnolent et hérissé, mais ne présente plus aucun des accidents graves du choc aigu.

Les auteurs ont enfin comparé le pouvoir préservateur de l'hyposulfite de magnésium à celui qui avait été autrefois constaté avec le sel de sodium correspondant, et ils ont établi que le composé magnésien est approximativement deux fois plus actif que le composé sodique. Il faut employer une solution à 5 % d'hyposulfite de sodium pour produire des effets analogues à ceux que donne la solution à 2 % d'hyposulfite de magnésium.

Les conclusions que l'on peut tirer de ces expériences sommairement rapportées sont les suivantes :

1° L'hyposulfite de magnésium mélangé à la dose

déchaînant protège les animaux sensibilisés contre le choc anaphylactique vrai.

2° Avec de faibles doses de ce produit, l'action protectrice n'est pas instantanée, ni complète, mais elle est néanmoins réelle et, dans ce cas, elle ne se manifeste qu'au bout de quelques instants, c'est-à-dire que les troubles éclatent d'abord puis cessent quelques minutes plus tard.

3° L'hyposulfite de magnésium est un antichoc notablement plus efficace que l'hyposulfite de sodium.

Mais ces résultats ne permettent pas d'acquérir quelques notions sur le mode d'action selon lequel ils furent acquis. Nous ne saurions exposer plus clairement les recherches qui ont abouti à la connaissance de ce mécanisme intime, et leurs résultats qu'en reproduisant intégralement un passage de l'article qu'écrivait Auguste LUMIÈRE dans *Le Progrès Médical* du 17 janvier 1931 :

Action de l'hyposulfite de magnésium sur la forme des précipités.

Nous avons préparé deux solutions équimoléculaires à N/2 de chlorure de baryum et de sulfate de soude dont nous avons mesuré 0 cc. 2 et qui ont été respectivement additionnées de 3 cc. de sérum physiologique.

Le mélange des deux solutions nous a donné un précipité de sulfate de baryte qui, en injections intracardiaques, tue le cobaye à la dose de 2 cc.

En remplaçant la moitié du volume de sérum phy-

siologique, dans les dilutions de réactifs employés, par le même volume, soit 1 cc. d'une solution d'hyposulfite de magnésium à 5 %, le sulfate de baryte qui se forme, en quantité égale, peut impunément être injecté dans le torrent circulatoire du cobaye, dans les mêmes conditions : il ne déclenche plus aucun trouble !...

Si on centrifuge les deux précipités obtenus et qu'on élimine, par décantation et lavage, les produits de la double décomposition et l'hyposulfite surajouté dans l'un des mélanges, puis si on les remet en suspension dans une égale quantité de sérum physiologique, les mêmes effets se reproduisent, c'est-à-dire que le sulfate de baryte témoin reste mortel, tandis que celui qui avait été primitivement précipité en présence d'hyposulfite de magnésium continue à être inoffensif.

La différence des effets ne peut être due qu'à une variation dans la forme des grains précipités, puisque la quantité et la composition chimique de ces grains, ainsi que le volume des suspensions, sont identiques dans les deux cas.

En fait, si nous examinons au microscope les deux précipités, nous trouvons que le sulfate de baryte normal est constitué par des masses losangiques cristallines présentant des angles aigus agressifs, alors que la même substance préparée en présence d'hyposulfite se présente sous forme de granules ovoïdes qui doivent rouler dans les vaisseaux sans produire le moindre effet irritatif.

Les figures ci-contre montrent ces différences d'aspect.

Nous en arrivons à cette première déduction singu-



FIG. 1.
Sulfate de baryte normal.

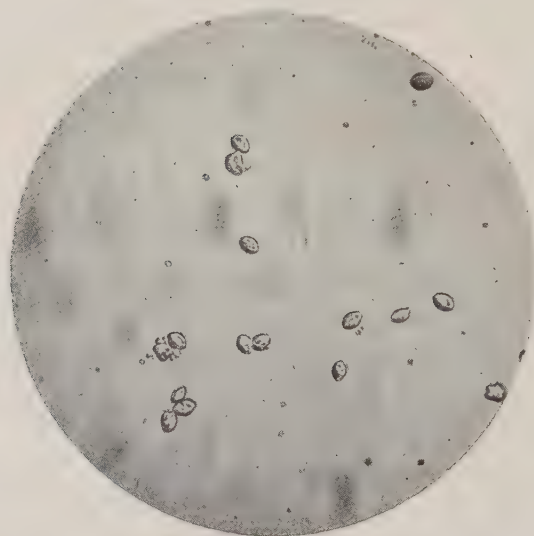


FIG. 2.
Sulfate de baryte précipité
en présence d'hyposulfite de magnésium.

lière que l'hyposulfite de magnésium possède la curieuse propriété de modifier la forme des précipités qui se font en sa présence, au point de les rendre complètement inoffensifs.

Cette propriété est commune aux autres hyposulfites alcalins et alcalino-terreux ainsi qu'aux thiodérivés organiques, tels que le thioglycol et le thiopropanol-sulfonate de sodium, qui possèdent le groupement SNa .

Action dissolvante de l'hyposulfite de magnésium sur les floculats protéiques.

De nouvelles expériences personnelles nous ont permis de reconnaître que la propriété que nous avons trouvée à l'hyposulfite de soude de dissoudre les précipités albuminoïdiques, dans les réactions anaphylactiques, s'applique aussi, non seulement aux autres hyposulfites solubles, mais encore aux thiodérivés organiques renfermant la fonction chimique SNa .

Ce pouvoir de dissoudre les floculats protéiques a été confirmé tout récemment par TECHOUÉYRES et M^{me} PILLEMENT ; ces auteurs ont substitué à l'appréciation qualitative toujours un peu subjective, une détermination relativement rigoureuse et chiffrée, et ils ont songé à utiliser à cet effet la floculation artificielle des sérums obtenue par la méthode de Vernes : floculation par le péréthynol ou par la résorcine.

L'adjonction d'hyposulfite de magnésium supprime ou diminue l'action floculante de ces produits sur le sérum. On en a une idée en comparant les chiffres opacimétriques suivants : 111 sans hyposulfite de magné-

sium, 0 avec hyposulfite de magnésium ; 49 sans hyposulfite de magnésium, 22 avec hyposulfite de magnésium. Ces chiffres sont : les premiers, les plus élevés, les seconds, les plus faibles, qui mesurent l'action antifloculante de l'hyposulfite de magnésium. A noter d'ailleurs que dans toutes les échelles intermédiaires entre ces extrêmes les résultats acquis par le Professeur TECHOUEYRES se classent beaucoup plus près de l'extrême maximum que de l'extrême minimum.

De ceci nous pouvons donc conclure que l'hyposulfite de magnésium exerce une action anti-choc identique à celle de l'hyposulfite de sodium mais à des doses moindres.

Cependant, dans une étude pharmacodynamique, ce serait évidemment d'une mauvaise discipline de s'en tenir à ce seul point de vue, car aussi bien, si l'hyposulfite de magnésium a été créé en tant que médicament, comme un produit anti-anaphylactique, il n'en reste pas moins que la théorie faisait prévoir, et que l'expérience a confirmé, que ses actions sont multiples.

Nous verrons en particulier l'influence considérable que l'hyposulfite de magnésium peut exercer sur les phénomènes digestifs, influence telle que la thérapeutique reconnaît en lui un médicament adapté à certains syndromes d'insuffisance fonctionnelle de l'intestin et des glandes annexes.

Mais notre point de vue n'étant *pas médical*, nous n'étudions pas l'hyposulfite de magnésium en tant que médicament, qu'agent de cure ; notre attention a été retenue surtout par ses fonctions biologiques, même

très éloignées des indications thérapeutiques, ainsi que par ses propriétés physiques et chimiques.

Notre travail comprendra donc les chapitres suivants :

L'Etude physique et chimique, c'est-à-dire : 1° Préparation ; 2° Analyse ; 3° Identification ; 4° Solubilité.

Puis une *Etude expérimentale* envisagée des points de vue suivants :

A) *Action per os* : a) action sur la pepsine ; b) action sur la pancréatine.

B) *Action par voie intraveineuse* : a) action physiologique ; b) action sur quelques constantes hématiques ; c) toxicité.

C) *Action par voie sous-cutanée* : a) action physiologique ; b) toxicité : 1° dose unique ; 2° doses répétées ; c) influence sur la croissance.

Et enfin des *Conclusions*.

DEUXIÈME PARTIE

Etude Chimique et Physique

ETUDE CHIMIQUE ET PHYSIQUE

Préparation

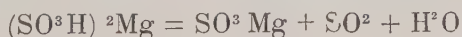
L'hyposulfite de magnésium qui a servi à nos recherches nous a été fourni par les Laboratoires Lumière. Il a été obtenu par la méthode générale de préparation des hyposulfites.

Pour cela, on a utilisé du carbonate de magnésium pur qui a été réduit en bouillie à l'aide d'eau distillée. Ce mélange est traversé par un courant lent et continu de gaz sulfureux. Il se forme ainsi du sulfite de magnésium d'après la formule suivante :

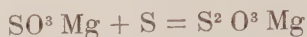


et dégagement de gaz carbonique. L'excès de gaz sulfureux présent dans la solution donne en même temps du bisulfite $(\text{SO}^3\text{H})^2\text{Mg}$, qui est soluble. Le sulfite peu soluble se dépose au fond du vase sous forme de petits cristaux.

On filtre, et le filtrat contenant du bisulfite est évaporé à sec et chauffé. Il se décompose en donnant du sulfite



Le sulfite provenant de ces deux sources est mis en suspension dans l'eau et additionné de soufre sublimé. Le mélange est porté à l'ébullition en agitant. Le soufre se dissout en donnant de l'hyposulfite de magnésium :



Nous obtenons ainsi une solution d'hyposulfite de magnésium contenant un excès de soufre et divers produits de décomposition.

La solution est concentrée, filtrée à chaud et mise à cristalliser par refroidissement. Le produit est enfin purifié par des solutions et cristallisations successives. Il est ainsi obtenu un sel blanc, bien cristallisé, inodore, à saveur d'abord fraîche, mais devenant rapidement amère et sulfureuse.

Analyse

Nous nous assurons d'abord que le sel ainsi obtenu ne contient aucune impureté. Pour cela, nous lui faisons subir la série des recherches analytiques qualitatives générales pour déterminer les anions et les cations.

Nous vérifions ainsi que le sel ne contient ni sulfate, ni sulfite, ni bisulfite, ni carbonate pouvant provenir de sa fabrication, et que la seule base qu'il contient est le magnésium à l'exclusion du sodium et du potassium.

En particulier, le sel étudié ne précipite ni par le carbonate de cadmium, ni par le nitrate de strontium, ce qui donne toute certitude quant à l'absence de soufre, sulfite ou bisulfite.

Nous déterminons ensuite sa composition centésimale.

Dosage du soufre. — Nous dosons d'abord le soufre qu'il contient transformé par fusion oxydante en sulfate et dosé au moyen de chlorure de baryum.

Nous prenons un gramme d'hyposulfite de magnésium recristallisé plusieurs fois et séché à l'air, et non à l'étuve, afin de maintenir la constance de l'eau de cristallisation, et 5 grammes d'un mélange de deux parties de carbonate de sodium sec et d'une partie de nitrate de potassium. Nous réalisons un mélange intime et le mettons dans un creuset, nous le recouvrons d'une couche du mélange oxydant pour éviter les pertes de soufre. Nous chauffons alors jusqu'à fusion homogène. Quand toute la masse est bien fondue, nous laissons refroidir et nous l'épuisons par l'eau distillée bouillante. Les eaux de lavage sont recueillies dans un ballon jaugé que nous complétons à 500 cc.

Nous prélevons 50 cc. de ce mélange, représentant 0 gr. 10 d'hyposulfite de magnésium, sur lesquels nous dosons le soufre sous forme de sulfate de baryum. Pour cela, après traitement par l'acide chlorhydrique, nous ajoutons un excès de chlorure de baryum à l'ébullition. Le précipité, recueilli sur un filtre, est lavé, séché à l'étuve et pesé ; nous avons obtenu ainsi les résultats suivants :

Prise d'essai	SO ⁴ Ba trouvé	Soufre %
0 gr. 10	0 gr. 1907	26,19
0 gr. 10	0 gr. 1909	26,21

Dosage du magnésium. — Nous avons dosé le magnésium à l'état de sulfate de magnésium d'après la technique de FRESSENIUS.

Pour cela, nous avons pris un gramme de sel recrিস-

tallisé plusieurs fois et séché à l'air et nous l'avons dissous dans 10 cc. d'eau distillée. A cette solution nous ajoutons une solution d'acide sulfurique en grand excès, ce qui nous permet d'avoir une quantité certainement supérieure à celle nécessaire pour s'unir à tout le magnésium.

Nous agitons, nous laissons agir quelques minutes et nous évaporons à siccité au bain-marie dans une capsule de platine préalablement pesée. Quand le sel est sec, nous couvrons la capsule et nous chauffons plus fortement, à feu nu, mais progressivement afin d'éviter les pertes par projection. Pendant ce chauffage, il se dégage des vapeurs d'acide sulfurique, ce qui nous montre bien que la quantité d'acide sulfurique étendu que nous avons ajouté était suffisante. Lorsque le dégagement de vapeurs sulfuriques est terminé, nous portons la capsule au rouge faible pendant 10 minutes au moyen du four à gaz ; au bout de ce temps, nous laissons refroidir la capsule. Il reste au fond un résidu, en masse blanche non transparente de sulfate de magnésie. Nous pesons à nouveau la capsule et son augmentation de poids nous donne le poids de sulfate de magnésie formé.

Nous trouvons ainsi les résultats suivants :

Prise d'essai	SO ⁴ Mg trouvé	Mg %
1 gr.	0 gr. 49	9,80
1 gr.	0 gr. 4931	9,862

Dosage de l'eau. — Mais le sel que nous étudions est cristallisé et il entre une certaine quantité d'eau dans

sa molécule. Il s'agit de déterminer le pourcentage de cette eau.

Ici nous avons éprouvé une difficulté : l'hyposulfite de magnésium en effet est très instable, et si on le chauffe pour le déshydrater, il se décompose avant d'avoir perdu la totalité de son eau de cristallisation.

D'après WURTZ, le sel perd 50 % de son eau à 170° et se décompose à température plus élevée, avec dégagement de gaz sulfureux et en laissant comme résidu du sulfite, du sulfate et de la magnésie, en des proportions difficiles à définir et variables d'ailleurs avec la température à laquelle a été porté le sel cristallisé.

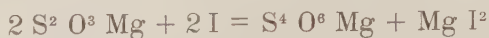
La détermination de l'eau est donc impossible par chauffage direct. Pour déterminer cette quantité, nous sommes obligés d'avoir recours à une méthode indirecte ; pour ce faire, nous allons doser, à l'aide de la solution d'iode, la quantité d'hyposulfite de magnésium anhydre contenue dans 1 gr. d'hyposulfite de magnésium cristallisé. La différence entre le chiffre que nous aurons trouvé dans le dosage et le poids de notre prise d'essai représentera le poids de l'eau de cristallisation.

Nous prenons un gramme d'hyposulfite de magnésium cristallisé que nous dissolvons dans 10 cc. d'eau distillée.

La dissolution est très rapide et donne une solution limpide, inodore et indolore dont le goût est celui du sel dissous.

Dans cette solution nous ajoutons goutte à goutte une solution demi-normale d'iode en présence de quelques

gouttes d'empois d'amidon. Nous allons jusqu'à apparition de la teinte bleue. Nous avons la réaction suivante :



Dans les deux dosages que nous avons effectués nous avons employé 8 cc. 2 de la solution d'iode normale, ce qui nous a donné les résultats suivants :

Prise d'essai	Iode corresp ^t	Sel anhydre	eau %
1 gr.	0 gr. 52	0 gr. 5568	44,32

Donc, l'hyposulfite de magnésium que nous étudions répond à la composition centésimale moyenne suivante :

S = 26 grs, 20 % ; Mg = 9 grs, 83 % ; eau = 44 grs, 32 %

Or, la formule théorique $\text{S}^2 \text{O}^3 \text{Mg} \cdot 6\text{H}^2 \text{O}$ correspond à :

S = 26 grs, 22 % ; Mg = 9 grs, 83 % ; eau = 44 grs, 26 %

Nous pouvons donc dire que, compte tenu des différences imputables au manque de précision des pesées et des calculs, ces chiffres coïncident et que l'hyposulfite de magnésium que nous étudions répond bien à la formule :



dont le poids moléculaire est 244.

Identification

L'hyposulfite de magnésium doit présenter les caractères des hyposulfites et du magnésium.

L'anion hyposulfureux est caractérisé par la décomposition de sa solution à l'aide d'un acide, avec dégagement de gaz sulfureux et dépôt de soufre.

L'action de la soude sur la solution hyposulfite donne un précipité blanc d'hydroxyde de magnésium

Si nous portons à l'ébullition une solution saturée d'hyposulfite de magnésium, en cessant de chauffer dès que cette ébullition est atteinte, nous avons formation, au sein du liquide, de soufre colloïdal, lui donnant un aspect louche, dichroïque, bleu brun, et se redissolvant au bout de plusieurs heures. Si le chauffage est plus prolongé, le soufre perd son état colloïdal, mais reste en suspension longtemps et se dépose après un temps plus ou moins long.

Enfin, l'hyposulfite se caractérise encore par la décoloration d'une solution d'iode avec formation de tétrathionate : $S^4 O^6 Mg$.

Le cation magnésium se caractérise par la formation de phosphate ammoniaco-magnésien en ajoutant quelques centimètres cubes d'une solution à 10 % de phosphate disodique en présence de chlorure d'ammonium et d'ammoniaque.

Différenciation. — Quant à la différenciation, il n'y a pratiquement lieu de l'établir qu'entre l'hyposulfite de magnésium et l'hyposulfite de sodium. Les deux sels présentent à l'observation macroscopique des différences de cristallisation suffisantes pour les séparer aisément.

L'hyposulfite de magnésium, en effet, cristallise en prismes rectangulaires alors que l'hyposulfite de soude est formé de prismes clinorhombiques.

Si le sel est en solution la caractérisation de l'hyposulfite de magnésium est aussi simple. Il suffit d'ajouter

dans le milieu une solution concentrée de soude qui est sans action sur la solution d'hyposulfite de soude et qui donne un abondant précipité d'hydrate de magnésie avec la solution d'hyposulfite de magnésium.

Solubilité

Nous avons déterminé la solubilité de l'hyposulfite de magnésium dans les solvants suivants : eau, éther de pétrole, chloroforme, alcool, benzine et acétone.

Technique. — 60 cc. de solvant sont mis en présence d'un excès d'hyposulfite de magnésium dans des flacons cylindriques identiques à fond plat et soumis à l'agitation durant une heure et demie, avec des billes de verre, au moyen d'un agitateur électrique.

Au bout de ce temps, nous nous assurons qu'il existe encore un excès de sel non dissous, nous filtrons et nous prélevons 10 cc. du filtrat sur lesquels l'on fait la recherche de l'hyposulfite de magnésium dissous. Nous avons ainsi trouvé que l'hyposulfite de magnésium est absolument insoluble dans les solvants neutres, tels que l'éther, le chloroforme, l'éther de pétrole, l'alcool à 95°, la benzine, l'acétone, et que, par contre, il est très soluble dans l'eau.

Solubilité dans l'eau. — Nous avons prélevé 5 cc. de la solution aqueuse saturée. Nous les laissons évaporer à l'air et le résidu de l'évaporation, à la température de 19°, pèse 4 gr. 10.

A la même température et dans le vide, le poids du résidu est de 4 gr. 06.

La solubilité à chaud est plus considérable. La solution offre le phénomène de la sursaturation.

Solubilité dans l'alcool. — Une première expérimentation portant sur l'alcool à 95°, à 60° et 30° nous donne les résultats suivants : alcool à 95° : pas de sel dissous ; alcool à 30° : 5 cc. évaporés laissent un résidu de 3 gr. 65 ; alcool à 60° : dans le flacon contenant l'alcool à 60°, après agitation, puis repos, nous trouvons, outre un grand excès de sel à la partie inférieure, formant une masse cristalline homogène adhérant fortement aux parois du flacon et que l'agitation ne peut désagréger, deux couches liquides, claires, et possédant un indice de réfraction différent. Si nous agitions vivement le flacon, nous produisons un trouble laiteux, analogue à celui que l'on produit en agitant ensemble deux liquides non miscibles : le mélange n'est pas homogène. Laissées au repos, les deux couches commencent immédiatement à se séparer et cette séparation est complète en 4 à 5 minutes, sauf quelques globules qui gagnent lentement la couche inférieure.

A 19°, dans le vide, le résidu de l'évaporation de 5 cc. de chacune des deux couches est le suivant : couche supérieure, 0 gr. 55 ; couche inférieure, 2 gr. 88.

En présence de ces résultats nous réalisons des échantillons d'alcool à 95°, 80°, 70°, 65°, 60°, 55°, 50°, 40° et 30°, et y faisons dissoudre à saturation de l'hypo-sulfite de magnésium suivant la technique décrite plus haut.

Quand l'agitation est terminée, nous laissons reposer durant plusieurs jours les corps en présence en les agitant chaque jour. Nous obtenons ainsi les résultats suivants : dans l'alcool à 95 et à 80°, la recherche de l'hypo-sulfite de magnésium est négative : il n'y a pas

eu solution. Cependant, le sel a pris un aspect particulier. Alors que dans l'alcool à 95° il a conservé son aspect habituel en petits cristaux séparés, dans l'alcool à 80° il est formé d'une masse cristalline compacte, constituée par le conglomérat de gros cristaux et adhérente au récipient.

Dans l'alcool à 70°, il y a eu solution, et nous observons deux couches d'inégale importance. La couche inférieure mesure 2 mm. 5 de hauteur pour une hauteur totale de liquide de 56 mm. Dans ces conditions, le rapport de hauteur de la couche inférieure à la hauteur totale est égal à 0,04.

Dans l'alcool à 65°, la couche inférieure a 15 mm. pour un total de 66 mm., soit un rapport égal à 0,22.

Alcool à 60° : couches égales de 45 mm. Rapport 0,50.

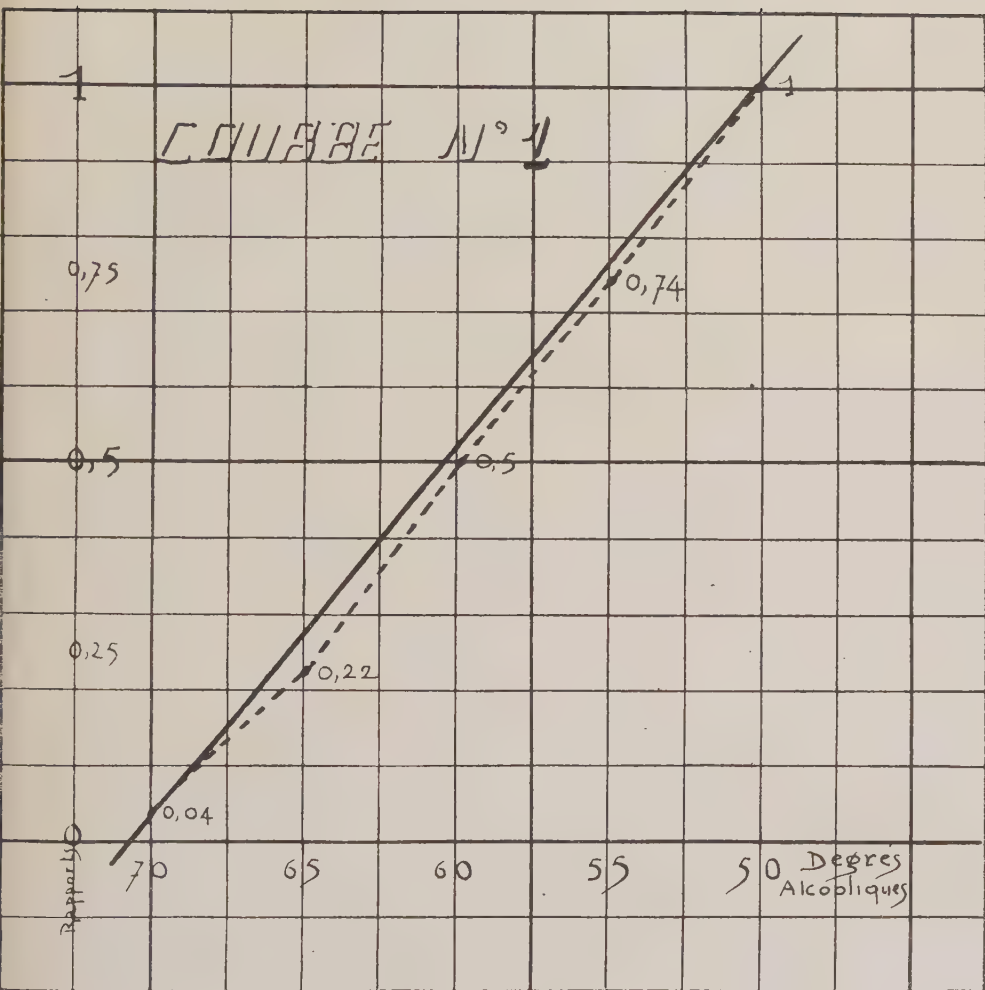
Alcool à 55° : couche inférieure, 56 mm. pour une hauteur totale de 75 mm. Rapport = 0,74.

Dans l'alcool à 50°, 40°, 30°, il n'y a qu'une seule couche. Le rapport est donc égal à 1.

Si nous établissons une courbe en portant en abscisse les degrés alcooliques, et en ordonnée les rapports que nous venons d'obtenir, la courbe obtenue ci-contre est sensiblement une droite.

Inversement, nous faisons agir de l'alcool à 95° sur une solution saturée d'hyposulfite de magnésium. Nous agitions ; nous obtenons un trouble laiteux et, par le repos, il se sépare deux couches liquides contenant l'une et l'autre de l'hyposulfite de magnésium.

Si nous laissons en contact, sans agitation, nous voyons se former au bout d'un certain temps, de longues aiguilles cristallines qui gagnent le fond du tube



où elles s'amoncellent pour donner finalement une masse compacte formée de gros cristaux. La quantité de sel qui cristallise est en rapport directe avec le volume d'alcool ajouté à la solution.

De tout ceci nous avons pu conclure que l'hyposulfite de magnésium que nous employons est soluble dans environ une partie d'eau à froid.

Cette solubilité est notablement accrue à chaud, l'excès de sel ainsi dissout cristallisant par refroidissement. Il est insoluble dans les solvants neutres et dans l'alcool fort. L'alcool faible le dissout proportionnellement à l'eau qu'il contient. Enfin, l'alcool fort le précipite de ses solutions aqueuses concentrées.

TROISIÈME PARTIE

Etude Expérimentale

CHAPITRE PREMIER

L'HYPOSULFITE DE MAGNESIUM PAR VOIE GASTRIQUE

Ainsi que nous le disions dans notre introduction, l'idée première qui a présidé à l'emploi en thérapeutique de l'hyposulfite de magnésium est essentiellement l'utilisation de ce composé comme médicament antichoc, le mode d'administration envisagé étant alors l'injection intraveineuse ou sous-cutanée.

Cependant, comme nous avons entrepris ici une étude pharmacologique générale, et que, d'autre part, ce mode d'administration présente des difficultés d'emploi qui peuvent être un obstacle à son utilisation étendue et prolongée, nous avons songé à l'administration par la voie buccale.

Ce mode d'administration permet-il d'atteindre aux mêmes résultats que ceux acquis par une voie parentérale ? Nous en traiterons dans un paragraphe ultérieur, mais une question préalable se pose : celle qui consiste à vérifier si, conformément à notre hypothèse l'hyposulfite de magnésium introduit dans le tube

digestif s'y comporte comme un adjuvant qui favorise les transformations subies par les aliments, ou au contraire vient inhiber ces réactions.

Pour procéder à cette vérification, nous avons donc étudié les réactions réciproques entre l'hyposulfite de magnésium introduit dans le milieu digestif, et ce milieu, ainsi que le comportement des ferments digestifs en présence d'une quantité plus ou moins grande de cet élément.

Comme dans la réalisation de cette étude *in vivo*, nous nous heurtons à des difficultés multiples, nous nous contenterons de l'expérimentation *in vitro*.

Cette méthode, si elle semble manquer d'exactitude, a tout au moins l'avantage d'éliminer les phénomènes subjectifs qui, surtout dans l'étude du chimisme gastrique, tout en étant impossibles à prévoir *a priori*, produisent des différences considérables arrivant à fausser les résultats. De plus, nous nous attachons moins aux valeurs absolues des chiffres obtenus qu'aux variations de ces mêmes chiffres, notre but étant surtout de constater les perturbations apportées au chimisme digestif par la présence dans le milieu de doses variables d'hyposulfite de magnésium.

Nous considérons d'abord comme tout à fait légitime de négliger la transformation que peut subir l'hyposulfite de magnésium durant sa traversée des voies digestives supérieures.

Aussi bien, chez l'homme, en raison d'une saveur désagréable, l'hyposulfite de magnésium, pris par la bouche, est-il rapidement dégluti et non point longuement, minutieusement insalivé.

A priori d'ailleurs, nous ne pensons point que le milieu buccal, milieu alcalin, puisse avoir une action de quelque importance sur l'hyposulfite de magnésium. La ptyaline, dans les conditions normales, exerce une influence sur les seules matières amylacées, et le sulfo-cyanure de potassium est, lui, en quantité négligeable dans la salive, sa proportion étant de 4×10^{-5} , les biologistes ont toujours d'ailleurs négligé cet élément de la salive.

Considérons donc seulement l'hyposulfite de magnésium tel qu'il résulte de la préparation normale, parvenu dans l'estomac. Quel sera le sort de ce produit mis en contact avec le suc gastrique ?

D'une façon qui n'est peut-être pas rigoureuse absolument, mais avec un « à peu près » qui nous paraît suffisant, nous pouvons ne considérer que l'action sur l'hyposulfite de magnésium du seul acide chlorhydrique du suc gastrique. La décomposition du produit se réalisera alors suivant l'équation :



Et, très simplement, le calcul nous montre :

$$\begin{aligned} &1 \text{ gr. } (\text{S}^2 \text{O}^3 \text{Mg} (6 \text{H}^2 \text{O}) + 0 \text{ gr. } 3 \text{ HCl} = \\ &0 \text{ gr. } 39 \text{ Mg Cl}^2 + 0 \text{ gr. } 26 \text{ SO}^2 + 0 \text{ gr. } 13 \text{ S} + 0 \text{ gr. } 52 \text{ H}^2 \text{O} \end{aligned}$$

Si l'on admet 2 pour 1000 comme chiffre moyen de la concentration en acide chlorhydrique libre du suc gastrique, nous en concluons que les 3 décigrammes d'acide chlorhydrique nécessaires pour décomposer intégralement 1 gr. d'hyposulfite de magnésium sont fournis par :

$$\frac{1000 \times 0,3}{2} = 150 \text{ cc.}$$

On sait, d'après GLEY que chez l'homme la quantité totale journalière de suc gastrique n'est probablement pas inférieure à 4 ou 5 litres, quoique d'autres auteurs, il est vrai, admettent qu'elle ne dépasserait pas 1 litre et demi à 2 litres. Si l'on songe à cette énorme quantité d'acide chlorhydrique et qui dans ces conditions varierait de 3 à 10 grammes journellement excrétée au niveau de la muqueuse gastrique, on concluera aisément que les doses habituellement administrées en thérapeutique humaine, c'est-à-dire de 60 centigrammes à 2 gr. 40 d'hyposulfite de magnésium à 6 molécules d'eau, trouvent facilement les 0 gr. 48 à 0 gr. 72 d'HCl nécessaires à leur désintégration complète.

Mais si nous savons, par la seule application de connaissances chimiques, quel est le sort de l'hyposulfite de magnésium lorsqu'il a rencontré l'acide chlorhydrique fourni par la muqueuse gastrique, nous ne savons point comment réagit cette muqueuse en sa présence et quelle aide ou quelle entrave il apporte à l'accomplissement des processus digestifs au niveau de l'estomac.

Nous allons donc étudier de quelle façon se comporte l'hyposulfite de magnésium en présence de la pepsine du suc gastrique, et son influence sur l'activité de ce ferment.

Action de l'hyposulfite de magnésium sur la digestion peptique.

Pour cette étude, nous avons employé la méthode de Mette. Cette technique utilise des tubes d'albumine coagulée.

Nous avons préparé ces tubes de la façon suivante : nous avons pris des tubes de verre calibrés, de 2 mm. de diamètre intérieur et de 20 cm. de longueur ; nous avons introduit un certain nombre de ces tubes dans une éprouvette suffisamment large et de 25 cm. de hauteur. Nous versons alors dans l'éprouvette de l'albumine d'œuf en quantité suffisante pour que les tubes en soient remplis dans presque toute leur longueur. Nous fermons l'éprouvette avec un bouchon à un trou par où nous faisons le vide afin de chasser les gaz dissous. Le dégagement gazeux terminé, nous laissons entrer l'air lentement, puis nous chauffons progressivement l'éprouvette, au bain-marie, jusqu'à la température de 80° et nous l'y maintenons 30 minutes.

Quand l'albumine est bien coagulée dans toute la masse, nous laissons refroidir, nous retirons les tubes de verre et nous les nettoyons extérieurement. Pour les conserver, nous bouchons leur extrémité libre avec de l'ouate, nous les assujetissons avec un bouchon dans une éprouvette contenant de l'eau physiologique qui en mouille l'extrémité ; enfin, nous stérilisons le tout à 105°, à l'autoclave. Au moment de l'emploi, les tubes sont coupés exactement à la longueur voulue en rejetant ceux qui ne sont pas homogènes.

En possession de ce matériel, nous opérons dans 10 tubes à essai jaugés de 20 cc. dans lesquels nous mettons en présence :

- a) 5 cc. d'une solution chlorhydro-peptique ;
- b) des quantités de solution d'hyposulfite de magnésium à 3 % croissantes de 1 cc. à 9 cc. (tubes B à J) l'un

des tubes ne recevant pas de solution d'hyposulfite de magnésium et servant de témoin (tube A).

c) des quantités variables d'une solution d'acide chlorhydrique à 6,65 % destinées à compenser la baisse de l'acidité produite par la combinaison de l'hyposulfite de magnésium à l'HCl de la solution peptique ;

d) deux tubes de Mette de 2 cm. de longueur dans chaque tube d'expérience.

Le tout est porté à l'étuve à 37°.

Les solutions que nous avons employées ont la composition suivante :

1. *Solution peptique :*

Pepsine Givaudan Lavirotte, titre 100	1 gr.
HCl	7 cc. 5
Eau distillée	q. s. p. 150 cc.

2. *Solution magnésienne :*

Hyposulfite de magnésium.....	6 gr.
Eau distillée	q. s. p. 200 cc.

1 cc. de cette solution représente 0 gr. 03 d'hyposulfite de magnésium.

3. *Solution chlorhydrique :*

HCl pur	10 cc.
Eau distillée	q. s. p. 150 cc.

5 cc. de cette solution sont neutralisés par 33 cc. 1 de solution de soude déci-normale.

4. Les quantités de solution chlorhydrique ajoutées dans chaque tube ont été déterminées de la façon suivante :

a) Nous titrons 5 cc. de solution chlorhydro-peptique. Ils exigent pour être neutralisés en présence de phthaléine de phénol, 25 cc. 4 de solution de soude

$$\frac{N}{10}$$

b) 9 cc. de solution magnésienne sont ajoutés à 5 cc. de solution chlorhydro-peptique ; le mélange agité est laissé en contact pendant 15 heures 30. Au bout de ce temps, il est titré par la soude N/10. Il exige 12 cc. pour être neutralisé.

La quantité de soude N/10 absorbée par les 9 cc. de solution hyposulfite est donc égale à : 25 cc. 4 — 12 cc. = 13 cc. 4 qui correspondent à 2 cc. 02 de solution chlorhydrique n° 3.

Dans la gamme de nos concentrations croissantes en hyposulfite de magnésium, les 9 cc. sur lesquels ont porté les opérations précédentes correspondent au dernier tube de notre série (tube J). A l'aide de ces données, nous avons alors déterminé les quantités de solution d'acide chlorhydrique qu'il convient d'ajouter à chacun des tubes B et suivants pour compenser la perte d'acidité, le tube A ne recevant pas de solution hyposulfite et servant de témoin.

Mais pour que les résultats soient comparables entre eux, il est indispensable que parallèlement à la concentration en hyposulfite de magnésium ne soit pas réalisée une diminution de la concentration en pepsine, comme il serait fatal si nous avions un volume total croissant. Aussi bien réalisons-nous un volume total constant en complétant chaque tube à 20 cc. avec de l'eau distillée.

Ce complément étant réalisé, les 5 cc. de solution

peptique qui, dans chaque tube, correspondaient en pepsine et en HCl à une concentration quadruple de celle qui est prescrite par le codex pour l'essai de la pepsine, ont ramené le milieu à la concentration requise.

Lorsque les tubes ont séjourné à l'étuve un temps suffisant pour que la perte de substance solide soit assez importante pour être facilement appréciable, nous les en retirons et nous laissons refroidir. Nous retirons alors avec précaution les tubes de Mette du milieu, nous les portons sur une réglette divisée en demi-millimètres et, au moyen d'une loupe à fort grossissement, nous évaluons la quantité d'albumine digérée. Nous recommençons cette lecture plusieurs fois, jusqu'à ce que nous arrivions à un chiffre fixe. De plus, nous avons soin de prendre les tubes dans un ordre quelconque afin de ne pas nous laisser influencer par la place qu'ils occupent.

Notre expérimentation porte sur six séries de tubes qui ont séjourné respectivement à l'étuve 70 heures 45 pour les séries 1 et 2, et 98 heures 30, pour les séries 3, 4, 5 et 6.

Le tableau ci-dessous donne, en millimètres, la longueur d'albumine digérée dans chaque tube.

TABLEAU I.

Influence de l'HYPOSULFITE de MAGNÉSIUM
sur la digestion peptique

Tubes	Solution hyposulfite C. C.	S ² O ₃ Mg. Cgro.	Solution chlorhydrique C. C.	SÉRIES					
				(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
A	0	0	0	10,5	11	11	10	10	10
B	1	3	0,25	8	6	7	6	7,5	6
C	2	6	0,50	7,5	5	6	6	5,5	6
D	3	9	0,70	5	5	5,5	6	5	6
E	4	12	0,90	4,5	5	4	5	5	5
F	5	15	1,1	5	4	5	5	5	4,5
G	6	18	1,4	4,5	4,5	4	4	4,5	4,5
H	7	21	1,55	4	4	4	4	4	4
I	8	24	1,8	4,5	4	3	3,5	4	4
J	9	27	2	3	2,5	3	3	3,5	3

Nous traçons alors une courbe des variations du pouvoir digestif de la pepsine en fonction de la concentration en hyposulfite de magnésium du milieu. Nous obtenons ainsi la courbe ci-contre :

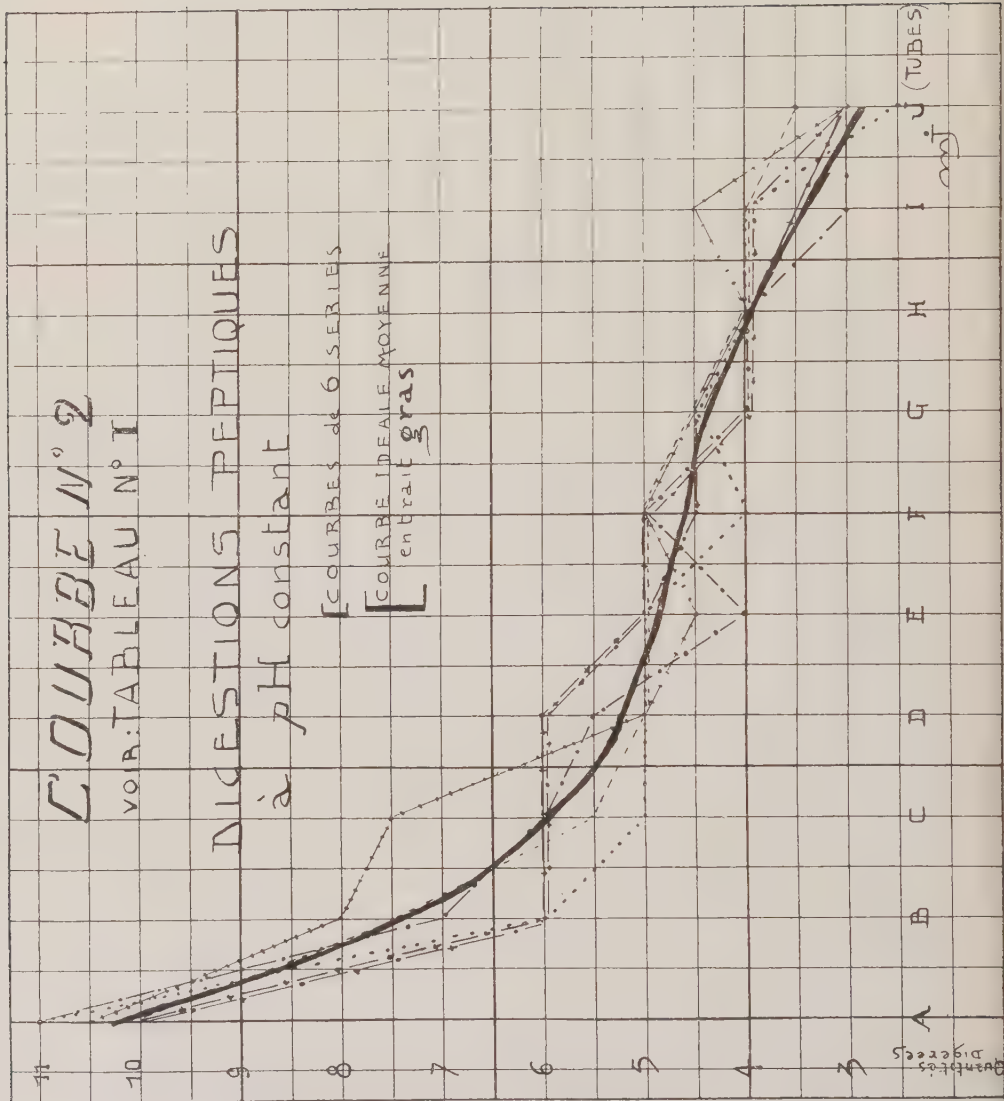
COURBE N° 2

VOIR: TABLEAU N° I

DIGESTIONS PEPTIQUES
à pH constant

[COURBES de 6 SERIES

[COURBE IDEALE MOYENNE
entrait gras



Nous pouvons donc conclure que la présence d'hypo-sulfite de magnésium dans un milieu en digestion peptique s'oppose nettement à l'évolution des phénomènes digestifs.

Ce résultat est d'ailleurs conforme à ce que nous avait fait prévoir la théorie.

En effet, le gaz sulfureux dégagé par la décomposition de l'hyposulfite de magnésium par l'acide chlorhydrique du milieu gastrique, est un antiseptique et comme tel, exerce une action inhibitrice sur le ferment peptique.

De plus, LANGLEY et EDKINS, ainsi que BINET, montrent que les sels alcalino-terreux diminuent le pouvoir digestif de la Pepsine. Dans le cas qui nous occupe, le magnésium serait donc à rapprocher de ce groupe.

VERIFICATION DES MODIFICATIONS APPORTEES A LA DIGESTION PANCREATIQUE PAR L'HYPÓSULFITE DE MAGNESIUM

L'étude de l'action de l'hyposulfite de magnésium comprendra tout naturellement ici trois paragraphes relatifs aux trois ferments connus du suc pancréatique.

Nous étudierons donc :

- a) Action sur les matières protéiques, par sa trypsine ;
- b) Action sur les matières amylacées, par son amylase ;
- c) Action sur les graisses, par la lipase.

Nous allons constater les modifications apportées à l'action de ces trois ferments par l'adjonction dans le milieu d'hyposulfite de magnésium.

Action sur les matières amylacées

Pour étudier les variations de la puissance d'action sur les matières amylacées de la pancréatine, en présence d'hyposulfite de magnésium, nous emploierons la méthode que le codex préconise pour la vérification de la pancréatine. Pour cela, nous préparons un empois d'amidon formé de 12 gr. de fécule de pomme de terre pour 100 gr. d'empois, en nous conformant aux préceptes du codex, à savoir : « Employer de la fécule de pomme de terre préalablement lavée et desséchée à $+ 38^{\circ}$, et de l'eau distillée bien neutre ».

D'autre part, nous réalisons une solution pancréatique contenant 1 gr. de pancréatine pour 100 gr. d'eau distillée. 5 cc. de cette solution correspondent à 5 centigr. de pancréatine, ce qui nous ramène donc à la proportion de pancréatine utilisée dans l'essai du codex.

Enfin, nous avons une solution d'hyposulfite de magnésium à 25 %.

Expérience.—Dans des flacons jaugés de 100 cc., nous mettons en présence 50 cc. de l'empois, 5 cc. de la solution de pancréatine et nous complétons à 100 cc. avec des solutions de concentration croissante en hyposulfite de magnésium.

Nous opérons sur huit flacons, le flacon n° 1 ne recevant pas d'hyposulfite de magnésium et servant de

témoin. Dans les flacons suivants, nous ajoutons des quantités croissantes de la solution d'hyposulfite de magnésium à 25 % et nous complétons à 100 cc. avec de l'eau distillée.

Nous portons le tout à l'étuve et nous l'y maintenons 48 et 20 heures suivant les séries.

Au bout de ce temps, nous retirons les flacons de l'étuve, nous filtrons rapidement et nous examinons au polarimètre. L'hyposulfite de magnésium en excès dans la solution ne gêne en rien l'opération, car il est sans action sur la lumière polarisée.

Mais, si nous administrons l'hyposulfite de magnésium par voie buccale, ce n'est pas de l'hyposulfite de magnésium qui arrivera au niveau du confluent bilio-pancréatique, mais le résultat de sa décomposition par l'acide chlorhydrique du suc gastrique. Nous avons donc réalisé des conditions à peu près identiques. Pour cela, nous avons fait agir sur la solution hyposulfitique, une solution étendue d'acide chlorhydrique. Il y a eu décomposition selon le processus déjà étudié.

Nous avons attendu deux heures en agitant afin de bien laisser le gaz sulfureux se dégager. Nous avons alors ramené le tout à très légère alcalinité au moyen d'une solution de soude N/100 et nous avons substitué, dans l'expérience, cette solution à la solution primitive. Les résultats que nous avons obtenu sont résumés dans le tableau ci-dessous donnant le glucose en grammes par litre.

TABLEAU II.

**Action de l'hyposulfite de Mg
sur la digestion pancréatique des matières amylacées**

(Grammes de glucose par litre)

Tubes No	Solution C. C.	Eau C. C.	S2 O3 Mg entier Etuve 48 h.		S2 O3 Mg détruit par ClII Etuve 20 h.	
1	0	45	12	12	10	10
2	5	40	12,5	12,5	10,5	11
3	10	35	12	12	10	9
4	20	25	12	12	10	10
5	25	20	12,5	12	11	10
6	30	15	12	12	10,5	9,5
7	40	5	11,5	12	10	10
8	45	0	12	12,5	10	10

Conclusion. — Ces chiffres nous permettent de conclure à l'absence d'influence de l'hyposulfite de magnésium sur la digestion pancréatique des matières amylacées.

Action sur les albuminoïdes

Pour étudier l'action protéolytique de la pancréatine, nous avons suivi la même méthode que pour étudier l'action de la pepsine, mais en restant en milieu neutre. Pour cela, nous opérons dans des tubes jaugés de 20 cc. dans lesquels nous mettons en présence de la pancréatine, une solution d'hyposulfite de magnésium de concentration variable et des tubes d'albumine coagulée de Mette de 2 cm. de longueur.

Nous employons une solution pancréatique contenant : 1 gr. de pancréatine pour 150 cc. d'eau distillée. Nous mettons 10 cc. de cette solution dans chaque tube. La solution d'hyposulfite de magnésium que nous employons est une solution à 25 gr. de sel cristallisé dans 100 cc. d'eau distillée.

Expérience. — Nous opérons dans 11 tubes jaugés de 20 cc. dans chacun desquels nous mettons 10 cc. de la solution de pancréatine. Le tube n° 1 nous sert de témoin et ne reçoit pas de solution hyposulfitique ; les tubes de 2 à 10 reçoivent des quantités de solution d'hyposulfite de magnésium croissantes de 1 à 10 cc. Dans chaque tube nous complétons avec de l'eau distillée la quantité totale à 20 cc. pour avoir une concentration constante en solution pancréatique dans chacun d'eux. Lorsque les tubes ont séjourné un temps suffisant à l'étuve nous les en retirons et nous évaluons la quantité d'albumine digérée avec les précautions que nous avons mentionnées à la page 50.

Notre expérimentation porte sur sept séries de tubes

qui ont séjourné un temps variable à l'étuve. Nous avons résumé nos résultats dans le tableau III où en face de la quantité d'hyposulfite de magnésium contenue dans chaque tube, nous avons indiqué, dans la colonne A la longueur en millimètres de tube de Mette digérée. Dans la seconde colonne, nous avons fait la différence, positive ou négative, entre le chiffre trouvé dans le tube témoin et celui des tubes ayant reçu des doses d'hyposulfite de magnésium, en prenant comme base la quantité digérée dans le tube témoin. Ces chiffres sont inscrits dans la colonne marquée D.

Avec ces données nous avons établi la courbe des variations d'activité du ferment protéolytique de la pancréatine en fonction de la teneur en hyposulfite de magnésium du milieu. Nous avons obtenu la courbe n° 3 :

Nous constatons que pour des concentrations inférieures à 0 gr. 75 dans 20 cc., soit 3,75 %, l'action de la pancréatine est très augmentée. Mais les mouvements de cette courbe étant surtout amples dans les faibles concentrations, nous avons fait une autre série d'expériences avec des concentrations beaucoup plus faibles dans les premiers tubes. Nous avons ainsi obtenu les résultats consignés dans le tableau IV :

COURBE N°3

DIGESTION PANCRÉATIQUE

LA COURBE IDEALE RESULTANTE (TRACÉ GRAS)
est établie entre 0 & 0,5 d'après
le TABLEAU N° IV

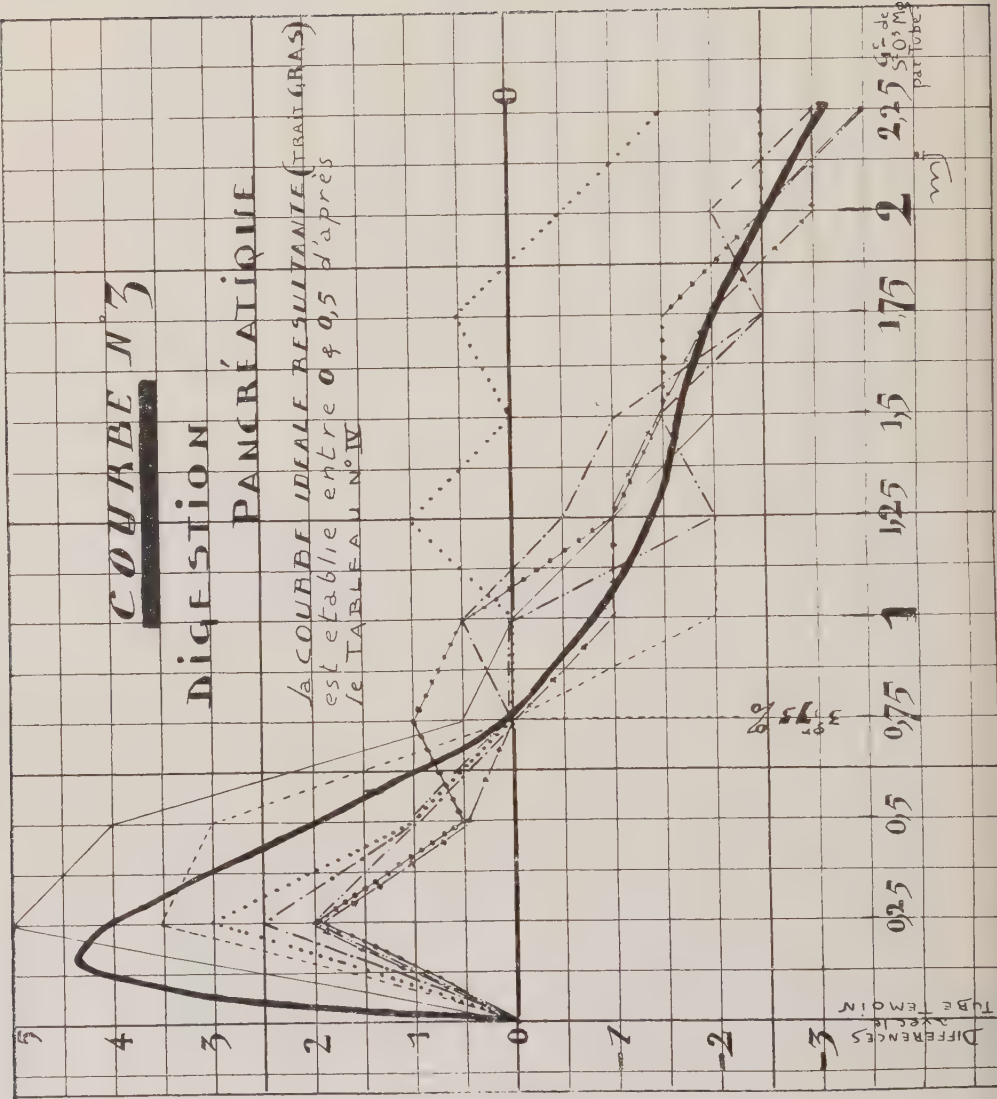


TABLEAU IV.

**Digestion pancréatique des albuminoïdes
en présence d'hyposulfite de magnésium à petite dose**

S ² O ₃ Mg par tube	I Etuve 45 h.		II Etuve 30 h.		S ² O ₃ Mg par tube	III Etuve 45 h.	
	A	D	A	D		A	D
gr.					gr.		
0	10	0	8	0	0	10	0
0,05	20	10	13 1/2	5 1/2	0,05	20	10
0,10	18	8	14	6	0,125	15	5
0,15	16 1/2	6 1/2	11	3	0,25	13	3
0,20	13	3	10	2	0,50	10 1/2	1/2
0,25	14	4	9	1	0,75	10	0
0,50	10	0	8 1/2	1/2	1,25	9	- 1
0,75	10	0	8	0	1,75	8	- 2
1,25	8	- 2	7 1/2	- 1/2	2	7	- 3
1,75	8	- 2	6	- 2	2,25	7	- 3
2,50	8	- 2	6	- 2	2,50	7	- 3

Ces résultats nous permettent de conclure que le maximum de hauteur de la courbe se trouve vraisemblablement entre les concentrations de 0,05 à 0,10 pour 20 cc., soit pour 0,25 à 0,50 %.

Enfin, nous avons vérifié les modifications apportées à l'action du ferment protéolytique pancréatique par l'hyposulfite de magnésium tel qu'il se présente au duodénum, après son passage à travers l'estomac,

c'est-à-dire après démolition de la molécule hyposulfite par l'acide chlorhydrique gastrique. Nous avons opéré comme pour l'action amylolytique et les résultats obtenus sont consignés dans le tableau V.

TABLEAU V.

Action des produits de décomposition de $S^2 O^3 Mg$ par ClH sur la digestion pancréatique des matières albuminoïdes

S ² O ³ Mg grammes par tube	I Etuve 45 h.		II Etuve 45 h.		III Etuve 45 h.		IV Etuve 48 h.	
	A	D	A	D	A	D	A	D
0	10	0	10	0	10	0	11	0
0,25	10,5	0,5	11	1	10 1/2	1/2	12 1/2	1 1/2
0,50	11	1	11	1	11	1	11 1/2	1/2
0,75	11,5	1,5	11 1/2	1 1/2	10 1/2	1/2	11	0
1	10	0	10 1/2	1/2	10	0	11	0
1,25	10	0	10	0	9	—1	11	0
1,50	9,5	—1/2	9 1/2	—1/2	9 1/2	—1/2	10	—1
1,75	10	0	9 1/2	—1/2	9	—1	10 1/2	—1/2
2	9	—1	9	—1	8 1/2	—1 1/2	10 1/2	—1/2
2,25	9,5	—1/2	8 1/2	—1 1/2	8	—2	10	—1
2,50	8	—2	8 1/2	—1 1/2	8	—2	9 1/2	—1 1/2

A l'aide de ces données nous avons établi une courbe des variations du pouvoir protéolytique en fonction de la concentration en hyposulfite de magnésium détruit par l'acide chlorhydrique. D'où la courbe 4.

COURBE N° 4

DIGESTIONS
PANCREATIQUES

des Albuminoïdes en

présence de :

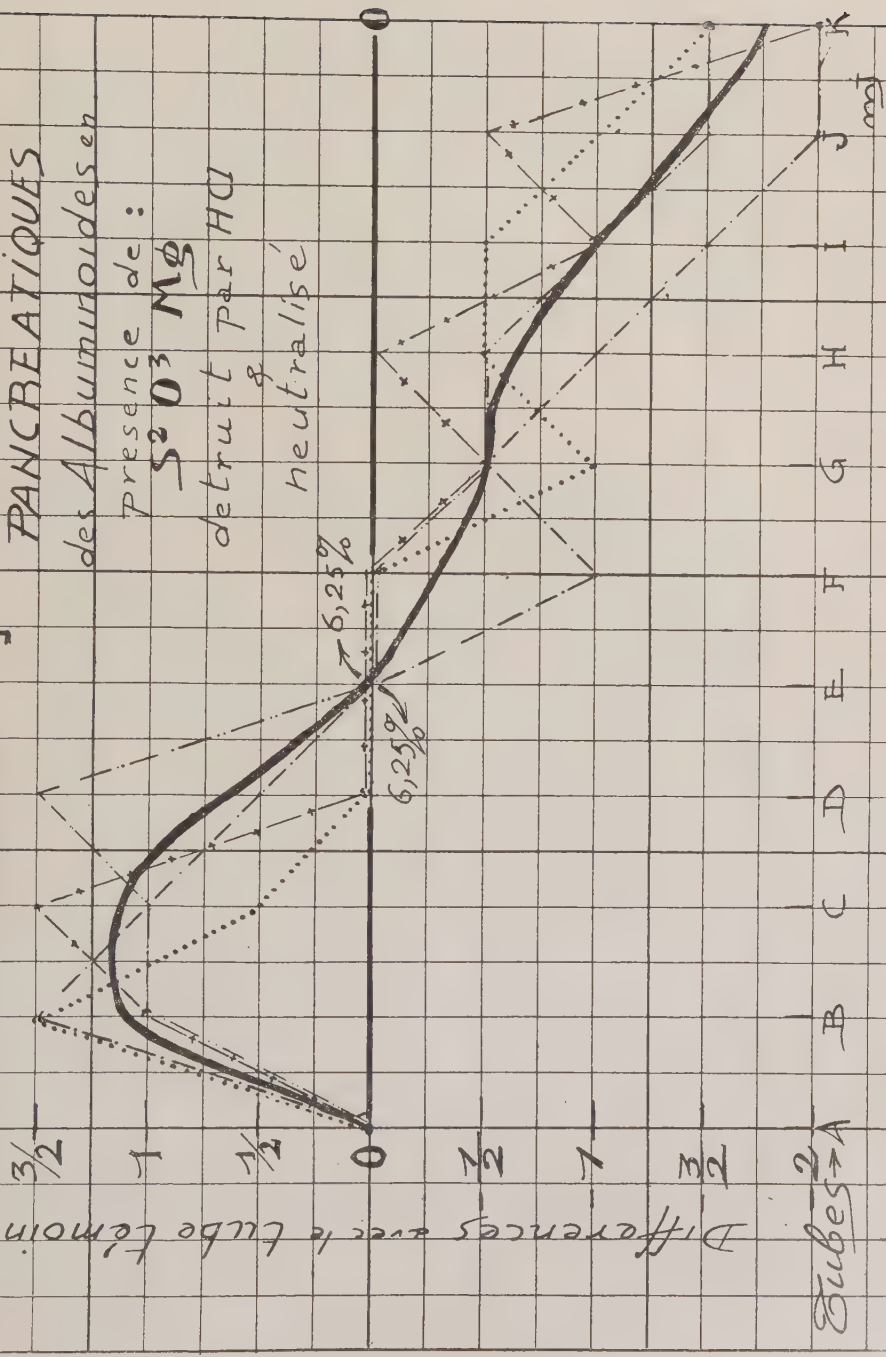
$S^{2+} O_3^{2-}$ Mg

détruit par HCl

neutralisé

Différences avec le tube témoin

Tubes A



Nous constatons que cette courbe, bien qu'ayant la même allure que la précédente, a un maximum de valeur beaucoup moins élevé; par contre, la courbe reste positive pour une valeur plus élevée de la concentration puisqu'elle ne passe à 0 que pour 6 grs 25 %.

L'hyposulfite de magnésium détruit par l'acide chlorhydrique favorise bien encore la digestion, mais de façon moindre que l'hyposulfite de magnésium entier.

Mais au niveau du duodénum, où le bol digestif est soumis à l'action des ferments pancréatiques, débouche le canal cholédoque par où se déverse la bile, et l'adjonction de cet élément doit avoir une influence sur l'action de ces ferments.

Nous avons essayé de réaliser *in vitro* des conditions à peu près semblables à celles créées par l'appoint biliaire et, pour ce faire, nous avons repris les expériences précédentes en ajoutant au milieu en fermentation de la bile de bœuf.

La bile que nous avons employée, qui provient de l'abattoir, étant acide, nous la neutralisons préalablement au moyen d'une solution N/100 de soude.

Nous avons opéré ainsi : dans les 10 tubes jaugés de 20 cc. nous mettons 10 cc. d'une solution de pancréatine à 2 grs pour 150 cc. et 1 cc. de bile.

Nous remplissons alors les tubes d'une solution de plus en plus concentrée en hyposulfite de magnésium. Pour ce faire, nous ajoutons des quantités croissantes de la solution d'hyposulfite de magnésium à 25 % et nous complétons à 20 cc. avec de l'eau distillée. Enfin, nous plongeons dans chacun des tubes, deux tubes de Mette de 2 cm.

Nous portons les tubes à l'étuve à 37° et nous les y laissons suffisamment pour que la pancréatine agisse complètement. Nous les retirons alors et nous mesurons suivant la technique habituelle la quantité d'albumine digérée. Lorsque nous retirons les tubes de l'étuve, nous constatons que dans tous les tubes le contenu est devenu acide. Les résultats obtenus sont consignés dans le tableau suivant :

TABLEAU VI.

**Action de l'hyposulfite de magnésium
sur la digestion pancréatique des matières albuminoïdes
en présence de bile**

C.C de solution S2 O3 Mg à 25 %	S2 O3 Mg par tube gr.	I		II		III		IV	
		A	D	A	D	A	D	A	D
0	0	2 1/2	0	2	0	2	0	2	0
1	0,25	4	1 1/2	3	1	2 1/2	1/2	3	1
2	0,50	3 1/2	1	3	1	2 1/2	1/2	2 3/4	3/4
3	0,75	3	1/2	2 1/2	1/2	3	1	2 1/2	1/2
4	1	3	1/2	2 1/2	1/2	2 1/4	1/4	3	1
5	1,25	2 1/2	0	1 3/4	-1/4	2 1/4	1/4	2	0
6	1,50	1 3/4	-3/4	1 1/2	-1/2	2	0	2	0
7	1,75	2	0	1 1/4	-3/4	1 1/4	-3/4	1 1/2	-1/2
8	2	1 3/4	-3/4	1 1/4	-3/4	1	-1	1 1/2	-1/2
9	2,25	1 1/2	-1	1	-1	1	-1	1 1/4	-1/4

Nous constatons que la différence entre le tube témoin et les autres tubes de l'expérience est minime.

Ceci provient de ce que, au cours de la digestion, les acides biliaires qui ont été mis en liberté ont saturé l'alcalinité du milieu et finalement ont rendu ce milieu acide. Nous avons, en effet, constaté en retirant les tubes de l'étuve, que le milieu était devenu acide. Comme les ferments pancréatiques n'agissent qu'en milieu neutre ou légèrement alcalin, dès que l'acidité développée a été suffisante, la digestion s'est arrêtée. Cependant, comme c'est moins l'action des ferments eux-mêmes que l'action de l'oxygène de l'air qui a développé cette acidité, nous pouvons considérer les résultats exacts en valeur relative, comme ceux d'une digestion de très courte durée, et nous devons observer la plus grande circonspection pour en tirer des conclusions adaptables à ce qui se passe *in vivo*.

A l'aide de ces données nous avons donc établi la courbe ci-contre qui montre encore l'allure générale de la courbe 3, mais avec une partie positive plus ample, allant jusqu'à une concentration en sel de 6 grs 25 %.

Conclusion. — De cette étude nous pouvons donc conclure que l'hyposulfite de magnésium, à dose inférieure à 3 grs 25 % dans le milieu, favorise la digestion pancréatique des albuminoïdes, et l'entrave à dose supérieure ; que l'action favorisante du sel entier est beaucoup plus nette que celle de ses produits de décomposition par l'acide chlorhydrique, et qu'en présence de bile le résultat n'est pas modifié.

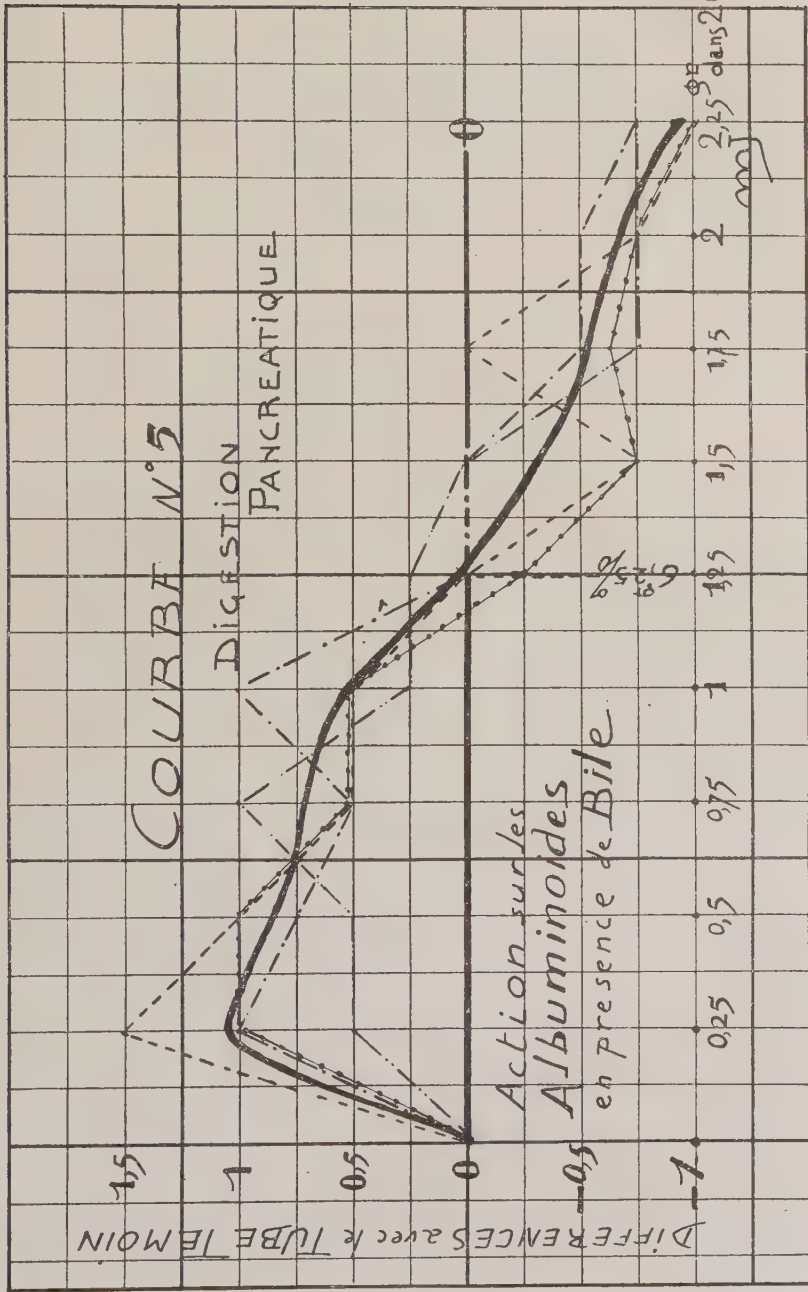
DIFFERENCES avec le TUBE TEMOIN

COURBE N°5

DIGESTION
PANCREATIQUE

Action sur les
Albuminoïdes
en présence de Bile

22,5 dans 20°c



Action sur les graisses

Le troisième ferment digestif de la pancréatine, la lipase, réalise la digestion des graisses.

Pour étudier son action, nous emploierons la méthode d'HANRIOT en observant les précautions indiquées par E. BENECH et GUYOT, ainsi que les réserves dont une telle expérimentation doit être accompagnée, qui furent étudiées dans les nombreuses communications de DOYEN et MOREL et A. MOREL. Cette technique repose sur la décomposition, par la lipase, de la monobutyryne, avec mise en liberté d'acide butyrique. Cet acide butyrique est ensuite dosé au moyen d'une solution de soude N/20. La quantité d'acide butyrique dégagée par les proportions que nous avons employées dans nos expériences n'est pas suffisante pour détruire la molécule d'hyposulfite de magnésium et nous avons vérifié que, à la fin de la digestion, il n'y avait pas de dégagement d'acide sulfureux.

Expérience. — Nous opérons dans des flacons jaugés de 40 cc. Dans chacun d'eux nous mettons 30 cc. d'une solution aqueuse de monobutyryne à 1 % et 0 gr. 25 de pancréatine. Nous agitons et nous complétons à 40 cc. au moyen de solution d'hyposulfite de magnésium de concentration croissante. Nous opérons sur 7 flacons : le flacon n° 1 ne reçoit pas de solution hyposulfitique et nous sert de témoin. Dans les flacons suivants nous ajoutons des quantités croissantes de solution d'hyposulfite de magnésium à 25 % et nous complétons à 40 cc. avec de l'eau distillée afin que demeure constante la concentration en ferment. Nous

portons les tubes à l'étuve à 37° et nous les y maintenons pendant un certain temps. Nous les retirons de l'étuve et nous laissons refroidir. Après agitation, nous prélevons 25 cc. des produits de la digestion sur lesquels nous dosons l'acidité dégagée au moyen d'une solution de soude N/20 en présence de phtaléine du phénol.

TABLEAU VII.

Influence de $S^2 O^3 Mg$
sur la digestion lipasique du pancréas

N° des tubes	C.C. de solution de $S^2 O^3 Mg$ à 25 %	Poids en gr. de $S^2 O^3 Mg$ dans 40 gr.	I		II		III		IV	
			Etuve 1 h. 45		Etuve 2 h. 30		Etuve 20 h.		Etuve 17 h.	
			A	D	A	D	A	D	A	D
1	0	0	9	0	9,5	0	11,1	0	10,6	0
2	1	0,25	9,8	0,8	10,7	1,2	11,7	+0,6	10,9	+0,3
3	2	0,50	9	0	9,2	-0,3	10,9	-0,2	10,5	-0,1
4	3	0,75	8,5	-0,5	9,1	-0,4	10,6	-0,5	10,3	-0,3
5	5	1,25	8,1	-0,9	10	+0,5	10,3	-0,8	10,2	-0,4
6	7	1,75	7,9	-1,1	8,7	-0,8	9,7	-1,4	9,9	-0,7
7	9	2,25	7,7	-1,3	8,5	-1	9,8	-1,3	9,8	-0,8

Les résultats que nous avons obtenus sont consignés dans les tableaux suivants où la colonne A donne en centimètres cubes la quantité de soude N/20 nécessaire pour neutraliser les 25 cc. du milieu, la colonne D, la différence entre le chiffre du tube témoin et les chiffres des autres tubes en expérience.

Dans le tableau VIII nous avons opéré sur de très petites quantités de solution d'hyposulfite de magnésium afin de déterminer la quantité donnant la digestion maxima. Ce maxima semble se trouver vers le flacon contenant 0 gr. 175 d'hyposulfite de magnésium pour 40 cc., soit 0 gr. 437 %.

TABLEAU VIII.

Influence de $S^2 O_3 Mg$
sur la digestion lipasique du pancréas

N° des tubes	C.C. de solution de $S^2 O_3 Mg$ à 25 %	Poids en gr. de $S^2 O_3 Mg$ dans 40 cc.	1 Etuve 1 h. 30	
			A	D
1	0	0	8,8	0
2	0,2	0,05	9,1	0,3
3	0,5	0,125	9,2	0,4
4	0,7	0,175	9,8	1
5	0,9	0,225	9,4	0,6
6	2	0,50	9,2	0,4
7	4	1	8,8	0

Avec ces données nous avons construit la courbe n° 6 en fonction de D.

Conclusion. — En traçant la courbe résultante nous constatons que pour des concentrations en hyposulfite de magnésium inférieures à 1 gr. 25 %, la digestion lipasique du pancréas est accrue ; pour des concentrations supérieures, elle est diminuée.

Differences avec le tube témoin en cc $\frac{N}{20}$ NaOH

COURBE N°6

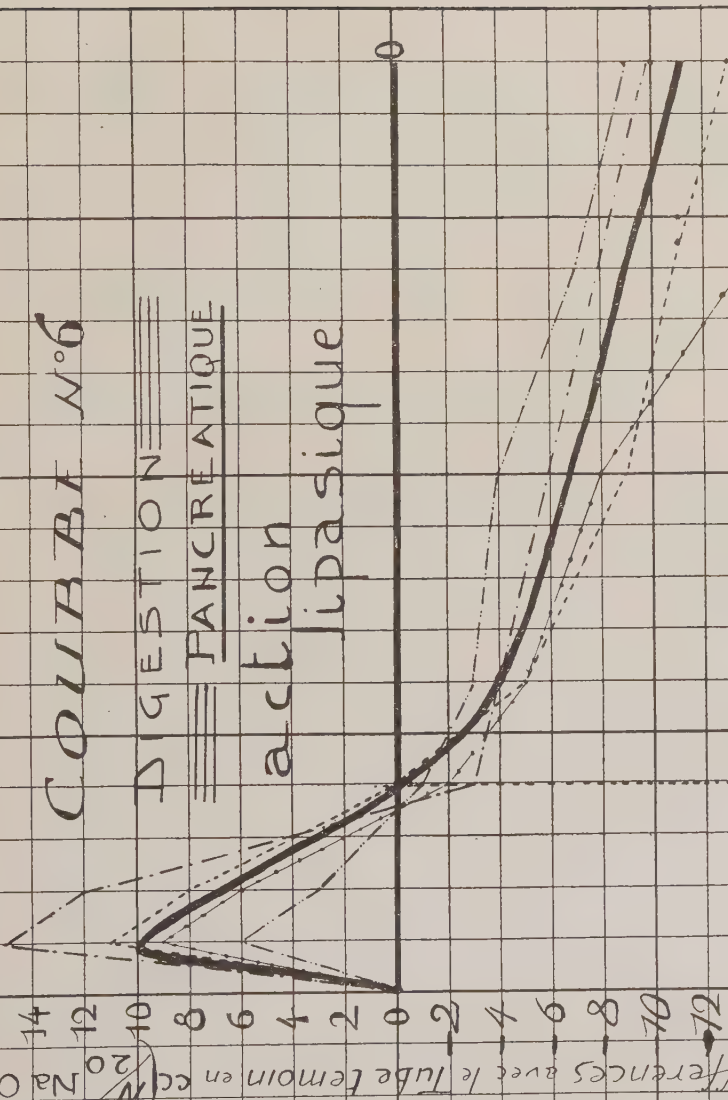
DIGESTION

PANCREATIQUE

action
lipasique

4.375
5.625
mj

3.125
1.875
Grammes de $S^{2}O^{3}Na$



Conclusion générale

L'étude des modifications apportées aux fermentations digestives par la présence dans le milieu en digestion d'hyposulfite de magnésium nous permet donc de tirer les conclusions suivantes :

1° L'hyposulfite de magnésium, même à petite dose, fait subir une notable diminution aux phénomènes de la digestion gastrique ;

2° A dose inférieure à 1 gr. 25 % du milieu digestif, le sel entier, c'est-à-dire soustrait à l'action de l'acide chlorhydrique, donne une impulsion très nette à la digestion pancréatique des albuminoïdes et des graisses, et laisse la digestion amylolytique se poursuivre sans l'influencer en aucune façon ;

3° Les produits de décomposition de l'hyposulfite de magnésium par l'acide chlorhydrique, bien que favorisant encore dans les petites doses la digestion pancréatique, ont une action beaucoup moins intense que le sel entier.

CHAPITRE II

LE THIOSULFATE DE MAGNESIUM PAR VOIE INTRAVEINEUSE

L'action la plus frappante de l'hyposulfite de magnésium administré par voie intraveineuse n'est pas perceptible avec une précision suffisante chez l'animal, car il y entre une grosse part de phénomènes purement subjectifs.

Par contre, qu'observe-t-on chez l'homme ? L'injection intraveineuse de 10 cc. d'une solution d'hyposulfite de magnésium à 10 % provoque chez lui un ensemble de phénomènes qui rappellent, dans une certaine mesure, la crise nitritoïde. C'est d'abord une impression de chaleur, plus manifeste au niveau de la face et du cou, mais qui s'étend aussi aux membres et à l'abdomen. La rapidité d'apparition de ces troubles est considérable : ils se manifestent presque dès le début de l'injection. Il n'apparaît pas qu'on puisse retenir, comme cause, une irritation mécanique brutale de l'endoveine, puisque l'injection est habituellement poussée avec une extrême lenteur. Il ne saurait s'agir non plus d'un

phénomène dû à l'hypertonie, sans l'adjonction d'une cause efficiente proprement due à l'hyposulfite de magnésium, car il n'est pas d'exemple d'une injection de sérum hypertonique ayant produit de tels phénomènes. Nous l'avons d'ailleurs vérifié par l'expérience suivante :

Nous avons réalisé une solution d'hyposulfite de magnésium isotonique, soit à 5 % de sel cristallisé ayant un point cryoscopique de 0,56, et nous avons constaté ses effets en injection intraveineuse.

Pour cela, chez des malades recevant chaque jour 10 cc. de solution d'hyposulfite de magnésium à 10 %, nous avons remplacé cette injection par 20 cc. de la solution à 5 % dans la veine du pli du coude. Immédiatement, ces malades ont accusé une congestion intense de la face et du cou, accompagnée d'une vive sensation de chaleur en ces points et dans les membres inférieurs. Une malade a même accusé une intense sensation de chaleur au niveau de l'appareil génital.

Cette expérience nous permet donc d'affirmer avec certitude que les différents phénomènes rappelant la crise nitritoïde observés pendant l'injection intraveineuse d'hyposulfite de magnésium sont bien une propriété propre de ce corps et ne peuvent être attribués à une cause accessoire ou accidentelle.

Il eut été toutefois téméraire de faire une application de quelque ampleur des injections intraveineuses d'hyposulfite de magnésium sans une détermination préalable des modifications que pouvait apporter aux principales constantes hématiques l'introduction directe dans la circulation de ce médicament.

Pour ce faire, nous avons étudié les changements apportés par les injections intraveineuses d'hyposulfite de magnésium aux taux sanguins de l'urée, de la cholestérine, de l'acide urique et de la glycémie.

Nous avons opéré de la façon suivante : sur des malades en traitement à l'Asile de Bron, nous avons prélevé, le malade étant à jeun, une certaine quantité de sang sur laquelle nous avons dosé les éléments ci-dessus. Le lendemain, ces malades ont reçu une injection intraveineuse de 10 cc. de solution d'hyposulfite de magnésium à 10 %. Au bout d'un temps variable nous avons procédé à une nouvelle prise de sang sur laquelle nous avons renouvelé les mêmes dosages.

La comparaison des résultats obtenus dans l'un et l'autre cas nous a donné les variations produites par l'injection d'hyposulfite de magnésium. Nous avons rapporté, tableau IX, le nom, l'âge et le diagnostic simplifié de chacun des malades ayant été traité et observé.

Nous avons dosé l'urée par l'hypobromite de soude au moyen d'un uréomètre d'Yvon qui nous donne le volume d'azote dégagé.

La cholestérine a été dosée par la méthode de Grigaut au moyen du cholestermomètre de Grigaut et d'après la technique rapportée par GRIMBERT (1).

La glycémie a été déterminée par la méthode Fontes et Thivolle (2).

Nous avons dosé l'acide urique par la technique colorimétrique de GRIMBERT (1).

(1) GUIART et GRIMBERT : Précis de diagnostic.

(2) DERRIEN et FONTES : Chimie biologique médicale.

TABLEAU IX.

No de l'observation	Nom du malade	Age	Diagnostic
I	La..., Gabriel	20 ans	Etat confusionnel.
II	No..., Aurelia	21 —	Persécuté délirant.
III	Bo..., Joannès	30 —	Manie.
IV	Gr..., Germaine	33 —	Syndrome d'influence.
V	Ar .., Hélène	28 —	Manie.
VI	Ba..., Anna	34 —	Manie confuse.
VII	Le..., Claudine	34 —	Manie confuse.
VIII	De..., Léontine	35 —	Manie chronique.
IX	La..., Marie	55 —	Etat confusionnel, manie.
X	Ge..., Marie	32 —	Accès maniaque chez une débile.
XI	Ph..., Auguste	21 —	Psychose hystéroïde.
XII	No..., Aurelia	21 —	Persécuté délirant.

Pour être certain des chiffres que nous avons trouvés, nous avons effectué sur chaque prise de sang quatre dosages de la glycémie, ne faisant état que des observations où des chiffres concordants nous ont donné le maximum de certitude quant à l'exactitude du résultat trouvé. Pour les mêmes raisons, et de la même façon, nous avons dosé en double la cholestérine et l'acide urique.

Le taux de cholestérine de la malade qui nous a fourni l'observation VI étant très supérieure à la nor-

male, et des dosages ultérieurs l'ayant confirmé. L'explication de cette anomalie apparente nous a été fournie par la notion que nous avons pu acquérir de l'état de gestation de cette malade.

Nous avons réuni l'ensemble de nos résultats dans le tableau X.

Il est manifeste que l'ensemble des chiffres trouvés se maintient dans des limites qui ne sont pas notablement différentes de celles des variations spontanées des constantes hématiques envisagées. La conclusion s'impose donc que nous ne saurions légitimement considérer que l'hyposulfite de magnésium apporte une modification notable à ces constantes.

Toxicité

En possession de ces données, nous avons cherché à déterminer les processus physiologiques déclanchés par des doses élevées d'hyposulfite de magnésium introduites dans la circulation. La même série d'expériences d'ailleurs nous a permis d'établir la dose toxique de ce produit.

Pour ce faire, nous avons opéré sur des chiens et des lapins auxquels nous avons injecté dans une veine jugulaire, une solution aqueuse d'hyposulfite de magnésium à 10 ou à 5 %.

Pendant l'injection nous avons observé les réactions de l'animal et nous avons enregistré graphiquement la respiration et l'expression artérielle des troubles circulatoires.

TABLEAU X.
Action de l'HYPOSULFITE de MAGNÉSIUM administré par voie veineuse sur quelques éléments du sang.

OBSERVATIONS	GLYCÉMIE Grammes par litre					URÉMIE Grammes par litre					URICÉMIE Milligrammes par litre					CHOLESTÉROLÉMIE grammes par litre			SEXES	Temps écoulé entre l'injection et la seconde prise de sang
	Avant l'injection	Après l'injection	EN PLUS	EN MOINS	%	Avant l'injection	Après l'injection	EN PLUS	EN MOINS	%	Avant l'injection	Après l'injection	EN PLUS	EN MOINS	%	Avant l'injection	Après l'injection	+		
I	—	—	—	—	—	0,325	0,275		0,05	15	40	42	2	5		1,65	1,65	1,20	♂	
II	1,21	1,43	0,22		+18	0,40	0,35		0,05	12,5	44	63	19	43		1,71	1,71	2,30	♂	
III	1,50	1,415		0,085	5,66	0,30	0,235		0,065	22	48	40		8	—16,6	1,66	1,66	3 h.	♂	
IV	1,38	1,00		0,38	27	0,225	0,40	0,175		+77	41	16	5	45		1,50	1,50	2 h.	♀	
V	1,55	1,26		0,29	18	0,30	0,275		0,025	8,33	41	47	6		14,5	1,65	1,65	2 h.	♀	
VI	1,63	1,55		0,08	4,90	0,25	0,20		0,05	20	28	26		2	—7,1	2,25	2,25	2,30	♀	
VII	1,61	1,53		0,08	5	0,425	0,35		0,075	15,2	24	30	6		25	1,5	1,5	2 h.	♀	
VIII	1,53	1,60	0,07		+4,66	0,25	0,25	»	»	»	43	21	8		61	1,5	1,5	2,30	♀	
IX	1,53	1,50		0,03	2	0,25	0,25	»	»	»	36	36	»		»	1,95	1,95	2,30	♀	
X	1,26	1,50	0,24		+12	0,375	0,375	»	»	»	25	22,5		2,5	—10	1,65	1,65	2,45	♀	
XI	1,47	1,90	0,43		+29	0,325	0,325	»	»	»	35	36,5	1,5	4		1,5	1,5	1,40	♀	
XII	1,83	1,80		0,03	1,63	0,30	0,50	0,20		+66	42,5	53,5	11	20,5		1,5	1,5	1,25	♂	

CONSTANTE

Un pneumographe de Marey, maintenu sur la cage thoracique de l'animal, nous a permis de suivre les variations de rythme respiratoire.

Pour observer les troubles circulatoires nous avons dénudé une carotide et nous y avons introduit la canule spéciale à cet effet. Cette canule était réunie d'une part à un vase en pression contenant une solution aqueuse saturée de carbonate de sodium destinée à contrebalancer la pression cardiaque, et, d'autre part, avec un sphygmoscope qui transmettait les battements des courants sanguins au tambour enregistreur. Nous n'avons pu porter sur ces courbes les variations de la pression sanguine par suite des difficultés pratiques rencontrées, mais nous avons cependant pu nous rendre compte, en observant simplement l'état de distension du sphygmoscope, que cette pression baissait progressivement pendant l'expérience. Cette chute s'accélérait beaucoup dès le début des grands accidents toxiques.

Nos expériences ont porté sur deux lapins et deux chiens. La première, qui se trouve rapportée ci-après en E¹, ⁽¹⁾ ne donne que peu de renseignements sur l'évolution des phénomènes toxiques, et la dose mortelle déterminée d'après elle est de 0 gr. 23 par kilo d'animal, donc notablement inférieure à celle trouvée dans les expériences suivantes. Ceci est dû au fait que pour notre injection d'hyposulfite de magnésium nous avons adopté une vitesse d'écoulement trop grande dans les premières minutes de l'expérience, et c'est pourquoi le composé s'est montré beaucoup plus toxique qu'il ne l'est en réalité. Cette constatation est d'ailleurs con-

(1) Voir dépliant en fin d'ouvrage.

cordante avec les conclusions des travaux de METZLER qui a montré que la toxicité des sels de magnésium est fonction de la vitesse d'injection et varie entre des limites considérables d'après cette vitesse : de 0 gr. 1 à 1 gr. 50 par kilo d'animal.

En E² ⁽¹⁾, nous avons rapporté les phénomènes observés pendant l'injection de solution d'hyposulfite de magnésium à 5 % à un lapin dont nous avons enregistré graphiquement les variations de rythme respiratoire.

Enfin, en E³ et en E⁴ nous avons les observations de deux chiens injectés par une solution d'hyposulfite de magnésium à 10 %, avec enregistrement graphique des variations des rythmes cardiaques et pulmonaires.

A l'autopsie, tous ces animaux présentent, outre de la flaccidité cardiaque, une congestion intense du poumon et surtout des reins qui laissent sourdre quelques gouttes de sang lorsqu'on les ouvre longitudinalement.

Les trois dernières expériences nous ont donné une toxicité par kilo d'animal égale respectivement à : 0 gr. 42, 0 gr. 60 et 0 gr. 74.

Ces chiffres, très différents, s'expliquent par la résistance, également très différente, des animaux en expérience, aux traumatismes variables produits par la vivisection que nécessite la mise à nu des vaisseaux du cou. Nous n'en tirerons donc pas de conclusion rigoureuse ; tout au plus pouvons-nous en déduire, avec une approximation que nous croyons suffisante, que la toxicité de l'injection intraveineuse d'hyposulfite de magnésium est de l'ordre de 0 gr. 60 par kilo

(1) Voir dépliant en fin d'ouvrage.

d'animal, tout en étant sujette à quelques variations en plus ou en moins.

Mais il en est tout autrement, si au lieu de considérer la dose mortelle nous mettons en parallèle, dans les trois expériences, les doses qui ont déclenché les grands troubles respiratoires à partir desquels l'animal, qui jusqu'alors supportait assez bien l'injection, a présenté un déclin de sa vitalité aboutissant finalement à la mort.

Dans les trois expériences déjà considérées, ces phénomènes se sont produits pour des quantités de solution égales à : 22 cc. pour E², 50 cc. pour E³, et 30 cc. pour E⁴, ce qui correspond respectivement à 0 gr. 30, 0 gr. 28 et 0 gr. 24 par kilo d'animal. Ces chiffres, plus concordants que les précédents, nous permettent de conclure qu'en injection intraveineuse, l'hyposulfite de magnésium, à la dose de 0 gr. 27 par kilo d'animal, produit des accidents graves, dont les troubles respiratoires sont la manifestation la plus tangible.

Si nous étudions les diverses phases par lesquelles ont passé les animaux traités, il est à remarquer qu'ils présentent une suite de phénomènes qui rappellent à la fois l'intoxication par le magnésium et par le soufre colloïdal.

Pour le magnésium, METZLER, METZLER et AUER, ont noté l'influence profonde de l'ion magnésium sur le système nerveux.

RABUTEAU, LAFFARGUE ont montré la diminution de la force de contraction du cœur.

JOLYET, JOLYET et CAHOURS, JOLYET et LAFFONT ont

trouvé une diminution de la pression cardiaque et une prolongation des contractions du cœur.

Xavier CRISTAU montre l'action prédominante de l'ion magnésium sur l'appareil respiratoire ainsi que BINET et que WIKI.

Nous avons observé tous ces phénomènes dans nos expériences.

Pour l'intoxication soufrée, Thérèse GUIGNONNET remarque également que la vitesse d'injection exerce une grande influence sur la toxicité ; elle observe une respiration saccadée, bruyante, une grande baisse de pression cardiaque, des convulsions et l'arrêt de la respiration, alors que le cœur continue à battre, toutes réactions qui sont, ainsi que nous le fit remarquer M. A. LUMIÈRE, le propre de l'injection intraveineuse de solution colloïdale, devant être rattachées au phénomène de choc et non dues, comme cet auteur semble le croire, au soufre colloïdal lui-même. Quoi qu'il en soit, toutes ces constatations peuvent être faites également dans nos expériences.

L'expérimentation que nous venons de rapporter nous permet donc de conclure qu'une solution d'hyposulfite de magnésium injectée dans les veines y produit les mêmes symptômes que des injections de sel de magnésium et de soufre colloïdal réunis.

CHAPITRE III

ADMINISTRATION DE L'HYPÓSULFITE DE MAGNÉSIUM PAR VOIE SOUS-CUTANÉE

Chez l'animal, le mode d'administration de l'hypo-sulfite de magnésium qui a été expérimenté d'abord — tant à cause des dangers moindres que pouvait faire courir à l'animal en expérience un produit dont le mode d'action n'était pas encore parfaitement connu, que par suite de la commodité d'administration de ce médicament chez un animal de taille relativement petite tel que le cobaye — fut la voie sous-cutanée et intramusculaire.

Ce mode d'administration présente, sur l'injection directe dans la veine, certains avantages, et surtout un retard et une moindre brutalité à l'action du médicament qui, tout en nous permettant d'observer avec plus de précision les diverses phases de cette action, nous donne un résultat quelque peu différent de celui observé dans le cas d'introduction directe dans le torrent circulatoire.

Nous relatons d'ailleurs plus loin, avec quelque détail, deux observations de cobayes injectés avec des doses fortes d'hyposulfite de magnésium, qui contiennent l'ensemble des phénomènes observés dans tous les cas d'intoxication.

Cette partie de notre étude sera donc divisée de la façon suivante :

Action physiologique ; Toxicité à dose unique et à doses répétées ; Influence des injections sous-cutanées d'hyposulfite de magnésium à différentes doses sur la croissance des jeunes sujets et sur les variations pondérales des sujets adultes.

Action physiologique

Ainsi que nous le disions plus haut, l'action physiologique des injections sous-cutanées ou intramusculaires d'hyposulfite de magnésium est sensiblement l'équivalente de celle observée sous l'influence de l'injection intraveineuse du même produit.

Nous considérons *à priori* cette similitude d'action comme infiniment probable, mais ne pouvions la tenir pour réelle sans en avoir une vérification objective par l'expérimentation. C'est cette expérimentation qui est rapportée ci-après.

Mais encore, nos expériences, dans la recherche des réactions de l'animal aux injections intraveineuses ont porté essentiellement sur des animaux d'une certaine taille, tels que des chiens ou des lapins. Ainsi que nous le disions au chapitre précédent, nous injectons la

solution hyposulfite dans la veine jugulaire, et nous enregistrons les modifications du rythme cardiaque au moyen d'une canule intracarotidienne.

Ces différentes opérations exigeant une dissection du paquet vasculo-nerveux cervical, cette vivisection ne saurait être réalisée que sur des animaux d'une certaine taille, tels que lapins ou chiens, non insensibilisés, ce qui implique une contention de ces animaux extrêmement sévère, ne leur laissant la faculté d'aucun mouvement.

Nous nous sommes donc contentés, dans ces observations, d'observer les rythmes cardiaque et pulmonaire, et les convulsions du corps entier, visibles même sur l'animal immobilisé. De cette façon toute une partie importante des phénomènes nous a été complètement masquée. C'est celle qui se rapporte au système nerveux périphérique et qui intéresse les membres et les parties superficielles de l'individu. L'étude que nous allons faire comble cette lacune et ce seront ces phénomènes qui retiendront surtout ici notre attention. Nous nous contenterons de constater la concomitance des troubles cardiaques et respiratoires dans les deux modes d'administration.

OBSERVATION I.

Cobaye n° 1, n° 2006. — Signalement : rouge et blanc. Poids : 600 grs.

Nous injectons à cet animal 1 gr. d'hyposulfite de magnésium par kilo, soit 0 gr. 60 pour la masse. Comme la solution injectable utilisée contient 10 % de sel cristallisé, nous devons en employer 6 cc.

L'injection est poussée très lentement dans la cuisse postérieure droite à 15 h. 55. Nous inscrivons les divers phénomènes observés à partir de ce moment en prenant cette heure comme base et en partant de 0 minute.

0 minute, injection au cobaye.

4 minutes, l'animal se couche ; mouvements alternés de flexion et d'extension des doigts des pattes postérieures.

5 minutes, animal flasque, inerte, cœur normal.

7 minutes, l'excitation cutanée des pattes amène des mouvements et des convulsions.

9 minutes, un bruit violent, près de la tête de l'animal, produit des convulsions.

10 minutes, convulsions spontanées. Cœur arythmique. Spasmes de la lèvre supérieure découvrant les dents. Respiration très ralentie et sifflante.

11 minutes, cœur ralenti, très arythmique.

13 minutes, convulsions cloniques.

16 minutes, cœur accéléré mais toujours arythmique.

17 minutes, l'excitation cutanée et le bruit ne produisent aucun mouvement.

20 minutes, l'excitation cornéenne accélère et renforce les battements cardiaques tout en restant sans action sur l'arythmie (1).

26 minutes, cœur très lent et très arythmique.

1 h. 9 m., le cobaye, toujours dans la même position, présente des mouvements conjugués alternés des membres.

1 h. 35 m., le cobaye urine, s'agite, essaie de se relever. Le cœur est lent, l'arythmie a disparu.

1 h. 50 m., cœur à 120, bien frappé.

2 h. 1 m., l'animal urine, s'agite et se relève.

2 h. 8 m. animal relevé, cœur à 120, semble dormir.

2 h. 20 m., cœur 160.

L'animal revient progressivement à l'état normal ; le lendemain son poids est de 565 grs.

(1) J. CHEVROTIER, Lyon, 1905. Etude expérimentale sur l'effet des excitations conjonctivales dans les arrêts de la respiration et du cœur et sur son mécanisme physiologique.

OBSERVATION II.

Cobaye n° 2, n° 699. — Signalement : blanc, tête noire.
Poids : 760 grs.

Nous lui injectons également 1 gr. de sel par kilo d'animal, c'est-à-dire 0 gr. 76 de sel cristallisé, ou 7 cc. 6 de solution à 10 %.

Injection dans la cuisse postérieure gauche à 17 h. 7 minutes.
0 minute, injection au cobaye.

23 minutes, l'animal flasque, inerte, couché sur le ventre, les pattes étendues de part et d'autre, cœur normal.

38 minutes, narcose. Pas de réaction à l'excitation cutanée ; pas de réflexe cornéen.

48 minutes, cœur normal, respiration bruyante.

49 minutes, en agitant l'animal, il se réveille, s'agite et tombe sur le flanc ; n'a toujours pas de réflexe cutané, mais un léger réflexe cornéen.

58 minutes, cœur normal. Inspiration et surtout expiration poussée et bruyante. Rythme irrégulier à 70.

1 h. 13 m., animal très hypotonique, sans mouvement.

2 h. 10 m., l'animal se déplace seul.

A partir de ce moment, retour progressif à l'état normal ; le lendemain, l'animal pèse 690 grs.

Nous avons donc bien constaté dans ces deux observations les phénomènes tels que la narcose et les troubles cardiaques et respiratoires déjà observés au précédent chapitre, avec en plus une diminution considérable des réponses aux excitations sensorielles. Nous allons étudier maintenant la toxicité de l'hyposulfite de magnésium administré par la voie sous-cutanée.

Toxicité à dose unique

Pour déterminer la toxicité des injections sous-cutanées d'hyposulfite de magnésium, nous avons opéré sur des cobayes à qui nous avons injecté, au niveau

de la cuisse postérieure, des doses croissantes d'une solution à 10 % de cette substance, en rapportant toujours la dose indiquée au kilo d'animal.

Nous avons ainsi réalisé les expérimentations suivantes :

Série A : 8 cobayes injectés de 0 gr. 10 à 0 gr. 24 de sel cristallisé par kilogramme, chaque animal recevant 0 gr. 02 de plus que celui qui le précède dans la série.

Aucun des animaux traités n'a présenté de phénomènes d'intoxication.

Série B : 10 cobayes injectés de 0 gr. 22 à 0 gr. 40 de sel cristallisé par kilogramme.

Aucune réaction.

Série C : 10 cobayes.

Cette série allant de 0 gr. 40 à 0 gr. 95, ayant présenté des phénomènes d'intoxication très nets, nous nous y étendrons plus longuement.

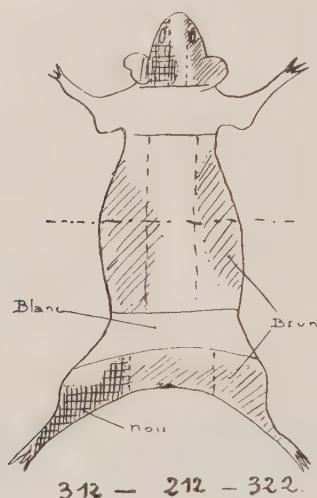
Cette série comprend 10 cobayes numérotés que nous avons classés de 1 à 10, d'après l'ordre décroissant de leur poids. Comme nous injectons des doses croissantes de sel, ce classement a surtout pour but d'éviter d'injecter de trop fortes quantités de solution. Ainsi les cobayes de plus faible poids recevront les doses proportionnelles les plus élevées et inversement. De plus, bien que nous caractérisions nos cobayes à l'aide de numéros d'oreille spécialement conçus dans ce but, il arrive fort souvent que les animaux réunis en certain nombre dans une même cage, perdent ces numéros par déchirement de la paroi de l'oreille. Cet incident est surtout fréquent lorsque l'on garde en observation

les cobayes pendant un certain temps, et il nous est arrivé de ne plus retrouver que deux numéros sur une série de quinze cobayes que nous avons conservés deux mois. Aussi, pour parer à cet inconvénient, a-t-on l'habitude de toujours indiquer le signalement de l'animal par quelque originalité de couleur ou de constitution qui le caractérise. Cette manière de faire, suffisante lorsqu'on opère sur un petit nombre d'animaux, devient la cause d'erreurs et de recherches sans fin lorsque ce nombre vient à augmenter. Ce fut notre cas à un certain moment de notre expérimentation, où nous observions journellement 45 cobayes, par séries de 15, dont la plus grande partie avait perdu ses numéros. Pour obvier à ces inconvénients, nous avons employé la méthode suivante : nous basant sur le fait que les cobayes n'ont que trois couleurs de robes, nous avons attribué à chacune d'elles un numéro : 1 pour le blanc ; 2 pour les différentes nuances du brun ; 3 pour le noir.

Nous avons ensuite divisé transversalement le cobaye en trois parties : la tête, le corps et l'arrière-train. Chacune de ces parties est à son tour divisée longitudinalement en trois bandes : les flancs et la partie centrale, suivant le schéma ci-contre, désignant chacune de ces parties par le numéro de la couleur qui y prédomine. Nous avons ainsi obtenu trois nombres de trois chiffres qui caractérisent complètement l'animal, les couleurs de la tête étant prises au niveau des yeux, et celles de l'arrière-train au niveau de l'anus. C'est ainsi que le cobaye schématisé sera désigné par les chiffres 312-212-322

D'autre part, il arrive, surtout pour le corps, que les

taches soient transversales au lieu d'être longitudinales. Dans ce cas nous exprimons cette partie à l'aide d'une fraction : $\frac{2}{3}$ pour un animal ayant la moitié antérieure du thorax brune, et noire la moitié postérieure. Nous n'avons eu qu'à nous féliciter de cette manière de



faire que nous avons employée sur un nombre assez grand d'animaux sans jamais commettre d'erreur. Mais l'avantage le plus appréciable de cette méthode est de permettre de trouver très vite, dans un lot important de cobayes, l'animal que l'on recherche.

Nous avons donc opéré sur 10 cobayes qui ont reçu des doses croissantes d'hyposulfite de magnésium sous forme de solution à 10 %. L'opération et les résultats obtenus sont consignés dans le tableau ci-dessous où,

TABLEAU XI.

N° d'ordre	Números	Signalément	Poids	Poids de S ₂ O ₃ Mg injecté par kg. d'animal	Poids injecté pour la masse	Solution à 10 %	Heure de l'injection	Résultats	Poids le lendemain	Différence	Différence pour 1000 gr.
I	2137	312-333-131	685	0 gr. 40	0 gr. 27	2 cc. 7	5 h. 15	»	660	-25	36 gr. 5
II	2176	213-222-112	660	0,50	0,33	3,3	5,10	»	665	+ 5	7,50
III	2044	312-211-111	640	0,60	0,38	3,8	5,24	»	635	- 5	7,80
IV	671	213-111-111	585	0,65	0,38	3,8	5,17	»	580	- 5	8,50
V	2013	312-233-313	580	0,70	0,41	4,1	5,14	M	575	- 5	8,60
VI	2026	313-111-133	575	0,75	0,43	4,3	5,22	M	560	-15	26.
VII	665	312-111-111	530	0,80	0,42	4,2	5,16	M	505	-25	47,1
VIII	2174	113-122-111	520	0,85	0,44	4,4	5,18	M	500	-20	38,4
IX	2195	213-111-222	495	0,90	0,45	4,5	5,13	M	475	-20	40,4
X	2095	212-111-131	470	0,95	0,45	4,5	5,20	M	450	-20	42,5

dans la colonne résultats, nous avons marqué de la lettre M les animaux ayant présenté des accidents.

Nous voyons ainsi que les cobayes n^{os} V, VI, VII, VIII, IX et X présentent des phénomènes d'intoxication. A partir de 5 h. 40 ils sont flasques, affaissés, le poil est hérissé, ils mâchonnent et leur respiration est ralentie et très irrégulière. Le cœur cependant reste normal. A partir de 5 h. 55 les cobayes éliminent successivement de l'urine et reviennent progressivement à l'état normal, ceux ayant reçu la plus forte dose d'hyposulfite de magnésium se rétablissant les derniers. La colonne où nous avons porté les différences entre les poids du jour de l'expérience et ceux du lendemain, nous montre que les cinq premiers cobayes ne se sont ressenti en aucune façon de l'injection ; les quatre derniers, au contraire, présentent une perte de poids très sensible ; le n^o V qui n'avait manifesté que des signes discrets d'intoxication n'ayant pas sensiblement varié.

Série D :

Cette série constitue le prolongement de la série précédente.

Comme les doses que nous nous proposons d'injecter nous apparaissent comme étant voisines de la dose mortelle, nous avons multiplié les expériences et nous avons injecté la même dose proportionnelle à deux cobayes. Soient, ci-après, tableau 12, les résultats acquis.

Toutes les doses injectées, sauf une, entraînent la mort. On ne saurait tirer de conclusion de cette unique exception. Tout au plus, pouvons-nous émettre l'hypothèse que nous avons eu affaire à un animal d'une

TABLEAU XII.

N° d'ordre	Numéros	Signalément	Poids	Poids de sel injecté par kilogramme d'animal	Poids pour la masse	Solution à 10 %	Heure de l'injection	Heure de la mort	Temps de survie
I	2194	211-111-121	440 gr.	1 gr.	0,44	4 cc. 4	16 h. 56	17 h. 7	11 m.
II	2184	113-111-333	640 —	1	0,64	6,4	16,58	Survit	»
III	1272	212-1/2-221	610 —	1,10	0,67	6,7	10,15	10,35	20 —
IV	2037	111-1/3-122	515 —	1,10	0,57	5,7	10,19	10,40	21 —
V	1265	212-111-121	600 —	1,20	0,72	7,2	10,18	10,25	7 —
VI	1273	312-122-231	710 —	1,20	0,85	8,5	10,21	10,30	9 —
VII	2022	213-111-122	520 —	1,30	0,68	6,8	16,51	17,7	16 —
VIII	2188	213-333-221	420 —	1,30	0,55	5,5	17,2	Mort dans la nuit	> 2 h.
IX	2032	311-111-221	600 —	1,50	0,90	9	16,49	17,5	16 m.
X	2197	311-333-331	580 —	1,50	0,87	8,7	16,47	17,24	37 —

complexion particulièrement résistante qui lui a permis de supporter une dose peu supérieure à la dose habituellement mortelle. Nos expériences ultérieures en apportent d'ailleurs une confirmation.

A l'autopsie, l'examen macroscopique révèle une congestion rénale considérable et une congestion pulmonaire non généralisée, n'allant pas jusqu'à hépatisation complète, puisqu'un fragment de poumon prélevé dans les parties les plus congestives flotte entre deux eaux mais ne gagne pas le fond du récipient. Le foie est normal; cependant un fait frappant, et que nous avons observé avec constance, est une distension maxima de la vésicule biliaire, qui contient en moyenne 3 cc. d'une bile citrine dans laquelle l'examen chimique n'a pas permis de mettre en évidence l'hyposulfite de magnésium.

Nous pouvons donc conclure que l'hyposulfite de magnésium, administré par voie sous-cutanée, est mortel pour le cobaye à la dose de 1 gr. par kilo d'animal, et que des phénomènes toxiques font leur apparition dès la dose de 0 gr. 70 par kilo d'animal.

Toxicité à doses répétées

La notion de dose toxique massive ne saurait nous suffire, car nous devons envisager que l'hyposulfite de magnésium est susceptible d'être administré à doses répétées. Il nous a donc paru indispensable de vérifier si des phénomènes d'accumulation, ou tout autre mécanisme, n'étaient capables d'abaisser considérablement ce seuil toxique par la multiplicité des injections, au

point de rendre impossible, ou tout au moins aléatoire, l'institution d'un traitement qui comporte une imprégnation renouvelée.

Nous avons donc conçu une expérimentation réalisée selon les directives suivantes :

Sur un total de 45 cobayes, que nous avons classés par ordre de poids, nous avons pris un sur trois des animaux ainsi classés. Ce lot de quinze cobayes, constitué par des animaux dont les poids s'étagent du troisième des plus légers au dernier des plus lourds, ne recevra aucun traitement et nous servira de témoin.

Les 30 cobayes qui nous restent sont alors divisés en deux séries égales de 15 animaux. La série A est constituée par les 15 plus petits cobayes et la série B par les 15 plus gros.

Dans chaque série nous avons injecté des doses croissantes d'hyposulfite de magnésium en commençant à 0,10 et en augmentant de 0,10 en 0,10 jusqu'à 1 gr. 50 de sel cristallisé par kilog. d'animal.

Dans la série A, le cobaye le plus léger reçoit la dose la plus faible et le plus lourd reçoit la plus forte. Inversement, dans la série B, le cobaye le plus lourd reçoit la plus faible et le plus léger la plus forte. Nous avons cru pouvoir, par cette méthode, diminuer, dans une certaine mesure, les efficiences étrangères au problème étudié, celles qui résultent de la tendance spontanée à l'accroissement chez les jeunes animaux, puisque le plus léger de la série A peut toujours être comparé — toutes choses égales d'ailleurs — au plus lourd de la série B. D'autre part, il nous a paru opportun de

ne pas imposer aux cobayes les plus jeunes, chez qui on est en droit de soupçonner une certaine débilité, des doses proportionnelles excessives, ce qui explique pourquoi nous avons adopté des doses croissantes avec les poids dans la série A, et décroissantes dans la série B. Autre avantage encore de cette technique : c'est celui que nous mentionnons page 88, d'éviter que soit nécessaire une injection de volume excessif. Enfin, les femelles dont l'état de gravidité constitue un phénomène étranger à la question étudiée, sont évidemment dans chaque série parmi les animaux les plus lourds. Notre méthode nous permet d'éviter que des doses égales ne soient injectées à des animaux l'un et l'autre dans cet état, ce qui rendrait inintelligible les modifications de poids observées.

Notre plan expérimental fut réalisé selon le protocole suivant :

13 injections furent pratiquées, les 5 premières avec un intervalle moyen de trois jours ; les autres ont été quotidiennes.

Comme pour chaque animal, nous avons toujours adopté une dose proportionnelle constante, la dose massive a dû, évidemment, être adaptée lors de chaque injection au poids de l'animal à ce moment, et ces conditions furent loin d'être négligeables ; elles ont d'ailleurs fait l'objet d'une étude que nous relaterons plus loin.

Les résultats obtenus sont consignés dans le tableau suivant :

TABLEAU XIII.

Numéro d'ordre	Dose injectée par kilo		Nombre d'injections ayant amené la mort	Numéro d'ordre	Dose injectée par kilo		Nombre d'injections ayant amené la mort
I	1,50	{ A B	1 1	IX	0,70	{ A B	Intoxiqué 11
II	1,40	{ A B	1 1	X	0,60	{ A B	S
III	1,30	{ A B	4 6	XI	0,50	{ A B	S
IV	1,20	{ A B	1 1	XII	0,40	{ A B	S
V	1,10	{ A B	1 1	XIII	0,30	{ A B	S
VI	1 gr.	{ A B	2 2	XIV	0,20	{ A B	S
VII	0,90	{ A B	Intoxiqué Intoxiqué	XV	0,10	{ A B	S
VIII	0,80	{ A B	3 1				

Nous avons attribué la mention « intoxiqué » aux deux animaux traités avec 0 gr. 90 par kilo, qui ont survécu, mais chez qui se sont manifestés chaque fois des phénomènes toxiques violents avec nacre, troubles cardiaques, respiratoires et moteurs prolongés. De même pour le cobaye soumis à la dose

de 0 gr. 70, dans la série A, sur lequel on observa des phénomènes similaires, quoique d'intensité moindre.

Enfin, par la lettre S, nous avons indiqué les animaux qui ont survécu sans avoir présenté de phénomènes toxiques.

De cette expérience, nous pouvons donc conclure qu'à doses répétées, la quantité maximum d'hyposulfite de magnésium pouvant être injectée par voie sous-cutanée, sans produire d'accident, est de 0 gr. 60 par kilo d'animal traité. De 0 gr. 60 à 1 gr., l'animal résiste le plus souvent à une seule injection ; au-dessus de 1 gr., la dose est mortelle d'emblée.

Nous avons tenu, à titre de vérification, à dépasser dans cette expérience la dose unique mortelle de 1 gr. dont la détermination a été relatée au chapitre précédent.

Action de l'hyposulfite de magnésium sur la croissance

Les travaux de JAVILLIER (1) nous ont appris l'importance physiologique du magnésium et quel rôle de premier plan il joue dans certaines synthèses biochimiques. Cet auteur a, en outre, établi de façon vraiment péremptoire l'absolue nécessité de cet élément pour les végétaux, nécessité confirmée par les travaux de M. CANALS (2). Pour le règne animal, les expériences de

(1) M. JAVILLIER : *Le Magnésium et la Vie ; le Magnésium engrais et le Magnésium aliment*. (Bull. Soc. Chimie Biol., 1930, 12-769).

(2) E. CANALS : *Du rôle physiologique du Magnésium chez les végétaux* (Thèse Doctorat ès-sciences, Paris, 1920).

M. Jehan LEROY l'ont conduit à une conclusion identique. Enfin, les recherches d'OSBORNE et MENDEL, et celles de Grace MENDEL, ont montré qu'un régime contenant du magnésium favorise considérablement la croissance du rat.

Les conclusions de ces différents auteurs nous ont incité à vérifier si le sel que nous étudions était, lui aussi, un facteur de croissance, et nous avons soumis de jeunes animaux à une imprégnation systématique par l'hyposulfite de magnésium.

Nous rapportons plus loin les résultats de ces recherches. Nous avons, d'autre part, étudié quelles variations pondérales pouvaient être provoquées chez l'animal adulte par l'hyposulfite de magnésium administré à doses répétées.

Nos recherches ont été effectuées sur trois cobayes de la même portée, âgés de 7 jours. Nous avons conservé un de ces animaux comme témoin et les deux autres ont reçu chaque jour une injection sous-cutanée de 1 cc. de solution au centième d'hyposulfite de magnésium. Notre observation s'est poursuivie durant 63 jours, au terme desquels nous avons pu enregistrer les résultats consignés dans le tableau XIV.

Nous avons renouvelé l'expérience sur six cobayes âgés de 15 jours : trois mâles et trois femelles. Un cobaye mâle et une femelle nous serviront de témoins et ne seront pas traités.

Les quatre autres reçoivent chaque jour une injection sous-cutanée de 1 cc. de solution d'hyposulfite de ma-

gnésium à 1 %. Après 56 jours d'observation nous avons enregistré les résultats consignés ci-dessous :

TABEAU XIV.

N. d'ordre		Sexe	Poids au début de l'expérience	Durée du traitement (jours)	Poids à la fin de l'expérience	Augmentation de poids
I	Témoin.....	♀	80	63	290	<u>210</u> gr.
II	Traité	♂	90	63	328	238 —
III	Témoin.....	♀	170	56	387	<u>217</u> —
IV	Témoin.....	♂	140	56	368	<u>228</u> —
V	Traité.....	♂	190	56	425	235 —
VI	Traité.....	♀	160	56	350	190 —
VII	Traité	♀	145	56	450	305 —
VIII	Traité.....	♂	130	56	405	275 —
IX	Traité.....	♀	80	»	Mort après 43 injections	

Ces résultats nous permettent de conclure que l'hypo-sulfite de magnésium administré suivant cette technique n'a aucune action, favorable ou défavorable, sur la croissance des jeunes animaux.

Action de l'hyposulfite de magnésium sur les variations pondérales

Pour cette expérimentation nous avons utilisé les trois lots de cobayes dont nous parlons à la page 95 qui nous ont servi à rechercher la toxicité des injections sous-cutanées répétées d'hyposulfite de magnésium.

Chacun de ces lots est formé de 15 cobayes. Le premier lot nous sert de témoin et ne reçoit pas de traitement, les deux autres reçoivent des injections sous-cutanées d'hyposulfite de magnésium dont les doses varient entre 0,40 et 1,50 par kilog. d'animal. Nous avons indiqué page 95 la méthode de classement des animaux des lots traités, et la manière dont nous avons fixé les doses injectées ; proportionnelles au poids dans un lot et inversement proportionnelle à ce poids dans l'autre, ainsi que les avantages de cette manière de faire pour éliminer le plus possible les phénomènes subjectifs ou accidentels liés à la taille, à l'âge, au sexe ou à la vigueur des animaux. Nous avons suivi, par pesées quotidiennes, les modifications de poids des animaux survivants et de ceux composant le lot témoin. Malheureusement, l'ampleur de notre expérimentation fut considérablement réduite par une cause fortuite, et nous avons dû ne nous baser pour nos conclusions que sur les variations de poids produites seulement par les huit premières injections sur un total de 13 injections.

Quelques jours après la huitième injection, en effet, les animaux de nos trois lots commencèrent à maigrir avec rapidité et en une semaine, nous avons perdu 13 cobayes sur les 45 du lot témoin, tandis que dans

les lots traités il ne nous restait bientôt plus qu'un seul survivant sur 7 animaux dans le lot B, et 6 sur 8 dans le lot A. Cette affection à allure épidémique ne fut d'ailleurs pas particulière aux animaux que nous observions ; elle s'étendit à toutes les cages de cobayes du laboratoire. L'autopsie des animaux ayant péri dans ces conditions ne montre, à l'examen direct et macroscopique, aucune lésion organique.

Cependant notre expérience ainsi réduite portant sur dix-neuf jours de traitement pendant lesquels furent pratiquées 8 injections, nous a donné des variations de poids assez sensibles pour que nous en tenions compte. Loin de nous, néanmoins, la pensée de vouloir tirer de ces faits des conclusions absolues. Toutefois nous croyons pouvoir légitimement signaler nos résultats et en tirer des conclusions provisoires, sous réserve de vérifications ultérieures par une expérimentation plus étendue et renouvelée.

Nous n'envisagerons, dans les lots traités, que les animaux ayant résisté aux huit injections, c'est-à-dire dans les lots A et B, les cobayes ayant reçu des doses par kilo allant de 0 gr. 10 à 0 gr. 90 inclus, en exceptant ceux ayant reçu 0 gr. 80 morts respectivement à la première et troisième injection. (Voir tableau XIII, page 97).

On trouvera ci-après, tableau XV, les poids moyens des cobayes aux différentes époques du traitement. Les injections ont été pratiquées aux dates suivantes : 29 février, 2, 7, 10, 12, 14, 16, 17 mars. Dans les deux dernières colonnes de ce tableau, nous avons indiqué, d'une part les différences des poids moyens entre le

TABEAU XV.

POIDS MOYEN DES COBAYES EN GRAMMES

Dates	24/2	25	27	29	2/3	7	10	12	18	Augmentation de poids depuis le début du traitement	Rapport de l'augmentation du poids au début du traitement
Nombre de jours depuis le début de l'expérience	0	1	3	5 1 ^{re} injection	7	12	15	17	23		
A	377	421	412	409	418	474	489	475	508	99	24 0/0
B	605	651	678	678	680	737	739	700	759	84	12,4 0/0
A/B	491	536	545	544	549	606	614	588	634	90	18,2 0/0
t	421	461	482	481	496	502	550	496	543	62	12,88 0/0
T	560	623	642	633	643	659	708	651	688	55	8,68 0/0
t/T	490	542	562	557	569	581	629	573	616	59	10,78 0/0

SÉRIES

29 février et le 18 mars, c'est-à-dire l'écart de poids des animaux depuis le début du traitement. Dans la dernière colonne, d'autre part, nous avons indiqué le rapport entre cet accroissement de poids et le poids des animaux avant le traitement.

La colonne indiquée t se rapporte aux sept cobayes les moins lourds le 29 février, et la colonne T , aux huit plus lourds à cette date. Enfin, dans la colonne t/T , nous indiquons les poids moyens du lot total. De même dans la colonne A/B se trouvent les poids moyens de l'ensemble des animaux traités.

A l'aide de ces différentes données, nous avons établi la courbe n° 7 des variations de poids moyens des trois lots de cobayes, en fonction du temps.

Enfin, dans le tableau XVI, nous avons porté les variations de poids de cobayes traités par de fortes doses, des doses moyennes et de petites doses. En T^1 , T^2 , T^3 , T^4 , nous avons indiqué les poids de cobayes témoins dont le poids au début de l'expérience était à peu près le même que celui des cobayes traités. Dans la colonne « variations » sont inscrites les différences des poids entre le début et la fin du traitement.

L'étude de ces deux tableaux et de la courbe nous permet de tirer de cette expérience les conclusions suivantes :

1° les injections sous-cutanées répétées de doses élevées d'hyposulfite de magnésium, pourvu que la dose ne soit pas toxique, ne gênent en aucune façon l'augmentation de poids des cobayes ;

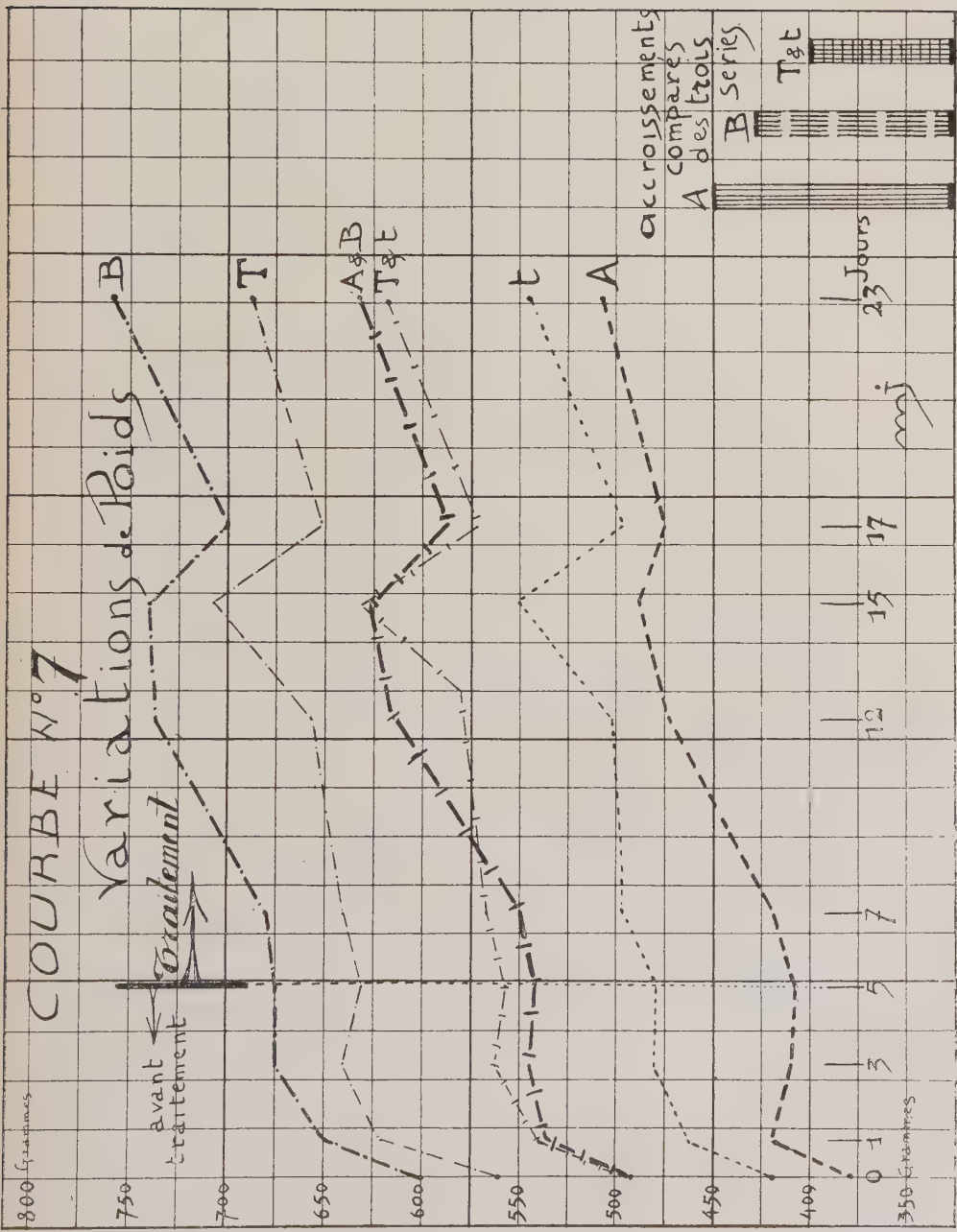


TABLEAU XVI.

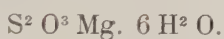
Injections pratiquées		1	2	3	4		5		6		8	Variations
Temps en jours ..		0	2	7	8	10	12	14	16	18		
DOSE	SÉRIE											
0,90	A	445	450	500	500	525	510	535	545	525	+ 80	
	B	645	640	690	675	695	645	635	665	650	+ 5	
0,50	A	440	450	525	525	540	520	560	535	565	+ 125	
	B	660	670	720	715	720	680	660	715	745	+ 85	
0,30	A	420	445	475	485	510	495	505	510	515	+ 95	
	B	715	715	755	760	750	715	730	760	775	+ 60	
0,20	A	380	390	455	440	455	445	440	475	500	+ 120	
	B	725	715	790	780	785	760	720	795	830	+ 105	
0,10	A	350	355	435	435	435	425	470	465	480	+ 130	
	B	690	690	720	715	705	675	660	690	715	+ 25	
T ₁		435	450	455	470	495	460	465	510	515	+ 80	
T ₂		390	400	400	430	450	415	420	465	465	+ 75	
T ₃		670	675	680	690	750	685	650	730	750	+ 80	
T ₄		725	720	775	780	860	790	600	685	685	— 40	

2° les doses moyennes et faibles semblent aider notablement l'accroissement pondéral des animaux traités ;

3° contrairement aux travaux de LUTTON, et conformément à ceux de RABUTEAU, JOLYET, LAFFONT, METZLER, CRISTAU, nous n'avons remarqué aucun effet purgatif des injections sous-cutanées du sel de magnésium que nous étudions.

CONCLUSIONS

I. L'hyposulfite de magnésium que nous avons étudié (1) est un produit répondant à la formule



II. Ingré, il retarde la digestion gastrique et accroît considérablement la digestion pancréatique.

III. Injecté par la voie intraveineuse en solution aqueuse, il ne modifie pas les taux de l'urée, de l'acide urique, de la cholestérine et de la glycémie qui restent normaux.

IV. Il exerce sur le vague une action freinatrice.

V. Par la voie intraveineuse, la dose de 0 gr. 27 par kilo d'animal produit de graves phénomènes d'intoxication, la dose mortelle étant de 0 gr. 60 ; injecté par la voie sous-cutanée les phénomènes toxiques apparaissent à la dose de 0 gr. 70 par kilo d'animal et la dose mortelle est de 1 gr. par kilo d'animal.

(1) Nom déposé *Emgé*. Laboratoires Lumière.

VI. Des injections sous-cutanées répétées ne modifient pas l'allure de la courbe normale d'accroissement pondéral des jeunes sujets. Le même traitement exerce une action favorable sur la prise de poids des sujets adultes.

Vu :

Le Doyen,
JEAN LÉPINE.

Vu :

Le Président de la Thèse,
A. LEULIER.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 14 Mai 1932.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
A. LIRONDELLE.

BIBLIOGRAPHIE

- AGUILHON. — *C. R. Société de Biologie*, 1879.
- ANGLADE et CORONE. — Hyposulfite de magnésium et crise thermale. *Avenir Médical*, 1931.
- ARNOZAN-CARLES. — Précis de thérapeutique, 1921.
- ARTAULT DE VEINEY. — Communication à la *Société de Thérapeutique*, 13 février 1929.
- ARTHUS (M.). — De l'anaphylaxie à l'immunité, Paris, 1921.
- BARRAL (E.). — Précis d'analyses biologiques, 1909.
- BARRAL (Et.) et BARRAL (Ph.). — Précis d'analyse biologique clinique. T. II. Sang, 1931.
- BENECH (E.) et GUYOT. — *C. R. Société de Biologie*, 1903.
- BINET. — Recherches comparatives sur l'action physiologique des métaux alcalins et alcalino-terreux. *Revue Méd. de la Suisse Romande*, 1892.
- BOISSEL (G.). — L'activité remarquable de l'hyposulfite de magnésium dans les états de choc. *Presse Médicale*, 1930.
- BORY. — Traitement du psoriasis par les injections de soufre pur. *C. R. Acad. de Méd.*, 1917.
- BOUVARLET. — Contribution à l'étude du soufre colloïdal. Thèse, Paris, 1920.
- BRETEAU et DELBET. — *Bulletin de l'Académie de Médecine*, 11 mars 1930.
- BRISSON. — Quelques considérations sur l'action du soufre en dermatologie. *Annales de Dermatologie*, 1910.

- BROWN SEQUARD. — *Archives de Physiologie*, 1867.
- CANALS E. — Du rôle physiologique du magnésium chez les végétaux. Thèse D^r ès-sciences, Paris, 1920.
- CARLSON. — On the chemical conditions for the heat activity with special deference to the heart of *Linulus*. *Amer. Journal of Pysiol.*, 1866.
- CHABROL et MAXIMIN. — *C. R. Société de Biologie*, 1928.
- CHEVALIER et HAMBURGER. — Le soufre en thérapeutique générale. *Paris Médical*, 1930.
- CHEVROTIER (J.). — Etude expérimentale sur l'effet des excitations conjonctivales dans les arrêts de la respiration et du cœur et sur son mécanisme physiologique. Th. D^r ès-sciences, Lyon, 1905.
- CHIBRET. — De l'emploi thérapeutique du chlorure de magnésium administré à faible dose. Thèse, Paris, 1910.
- CLAQUÉ R. — *Annales des maladies de l'oreille*. 1910
- CRISTAU (Xavier). — Thèse, Lyon, 1907.
- CROLAS, MOREAU, LEULIER. — Précis de Pharmacie chimique, 1929.
- DELBET (P.) — De la préparation des malades à l'opération *Acad. de Méd.*, 1928.
— Actions biologiques des sels halogénés de magnésium. *Acad de Méd.*, 1928.
- DELBET (P.), GODARD et PALIOS. — Sels halogénés de magnésium et cancer. *Acad. de Méd.*, 1928.
- DELBET et KARAJANOPOULO. — Action cytophylactique du chlorure de magnésium. *Acad. de Médecine*, 1915.
— Cytophylaxie. *Académie des Sciences*, 1915.
- DELEZENNE. — Activation par les sels de calcium. *C. R. Société de Biologie*, 1905.
- DENIGÈS. — Précis de chimie analytique, 1920.
- DERRIEN et FONTES. — Chimie biologique médicale. Paris, 1928.
- DOURIS R. — Guide pratique pour l'analyse du sang, 1925.
- DOYON et MOREL. — *C. R. Société de Biologie*, 1903.
- DUBARD. — *Bulletin de l'Académie de Médecine*, 1918.

- EFFRONT. — Les catalyseurs bio-chimiques.
- FAURE (Jean-Louis). — *Journal des Praticiens*, 14 décembre 1923.
- FIESSINGER (N.). — *Répertoire des Praticiens*, 1921.
- FLANDIN. — Les chocs thérapeutiques et les moyens de les éviter. *Progrès Médical*, 1929.
- FRESENIUS et FRENKEL. — Traité d'analyse chimique qualitative, 1920.
- FRESENIUS (R.). — Traité d'analyse chimique, 1909.
- GLLET. — Prophylaxie et traitement curatif d'accidents sériques chez des sujets sensibilisés. *Avenir Médical*, 1931.
- GLEY. — Traité élémentaire de Physiologie, 1920.
- GRACE MEDES. — *J of Biol Chem.*, 1926.
- GUIART et GRIMBERT. — Précis de diagnostic, Paris, 1922.
- GUIGONNET (Thérèse). — Thèse, Lyon, 1904.
- HANRIOT. — Biologie, 1901.
- HEFFTER. — Contribution à l'étude pharmacologique du soufre. *Arch. f. exp. Path. in Pharmac.*, 1904.
- HEOLON. — Précis de Physiologie, 1926.
- HORNE. — Cours de Matière Médicale, Edimbourg, 1822.
- JAVILLIER (M.). — Essais de substitution du glucinium au magnésium et au zinc pour la culture du *sterignatocystis Nigra*. *C. R. Acad. des Sciences*, 1913.
- JOLYET. — Sur le magnésium du plasma sanguin. *C. R. Société de Biol.*, 1906.
- JOLYET et CABOURS. — *Archives de physiologie de Brown Sequard*, 1867.
- JOLYET et LAFFONT. — *C. R. Société de Biol.*, 1878.
- LABORDE. — Etude sur l'action physiologique du chlorure de magnésium. *C. R. Société de Biologie*, 1879.
- LAFFARGE. — De l'action des sels de magnésium sur la circulation. Thèse, Paris, 1879.
- LANGLEY et EDKINS. — Action des sels sur le pouvoir digestif de la pepsine. *Journal of physiology*, 1886.

- LARGUIER DES BANCELS. — Activation du suc pancréatique par les colloïdes. *C. R. Société de Biol.*, 1905.
- LAVOLLAY (J.). — Le magnésium dans la carence en vitamine A. *Bull. Soc. Chimie Biol.*, 1931.
- LAVOLLAY. — Magnésium et croissance du rat. *Bull. Soc. Chimie Biol.*, 1931.
- LEBERT. — *Archives générales de Médecine*. T. III, 1843.
- LEE DORSETT. — Les injections intramusculaires de sulfate de magnésium dans le traitement des convulsions éclamptiques. *American Journal of Obst. et Gynec.*, 1926.
- LENVIN. — Traité de toxicologie, 1903.
- LEROY (F.). — Nécessité du magnésium pour la croissance de la souris. *C. R. Soc. de Biol.*, 1926.
- LEULIER. — Voir : CROLAS, MOREAU, LEULIER.
- LIVON. — Manuel de vivisection, 1882.
- LOOPER et ESMONET. — Manuel des maladies du tube digestif. *Article dyspepsie intestinale*.
- LUMIÈRE (A.). — Rôle des colloïdes chez les êtres vivants, 1921.
- Le problème de l'anaphylaxie. Paris, 1924.
 - L'instabilité humorale. Ses causes, ses effets et ses remèdes. *Bull. de l'Acad. de Méd.* T. C., 1928.
 - L'instabilité humorale. Ses causes, ses effets, ses remèdes. *C. R. Acad. de Méd.*, 1928.
 - La vie, la maladie et la mort, phénomènes colloïdaux. Paris, 1928.
 - L'hyposulfite de magnésium dans l'instabilité humorale et l'anaphylaxie. *Progrès Médical*, 1931.
- LUMIÈRE (A.) et CHEVROTIER (J.). — Sur un procédé simple et inoffensif permettant d'éviter le choc anaphylactique. *C. R. Société de Biol.*, t. CLXXI, 1920.
- LUMIÈRE (A.) et MALESPINE. — Protection contre les chocs anaphylactiques au moyen de l'hyposulfite de magnésium. *C. R. Société de Biol.*, t. CLXXXVII, 1928.
- Hyposulfite de magnésium et choc anaphylactique. *C. R. Soc. de Biologie*, t. C., 1929.
 - Contribution à l'étude de l'anaphylaxie. *C. R. Acad. de Méd.*, t. CHII, 1930.

- LUTTON. — Effets purgatifs des injections sous-cutanées de sulfate de magnésie. *Gazette hebdomadaire de Médecine et de Chimie*, 1874.
- MAILLARD et ROBIN. — A propos de l'introduction dans l'organisme de soufre colloïdal. *C. R. Soc. de Biol.*, t. LXIII, 1907. *Bull. général thérapeutique*, 1913.
- MARTINET (A.). — Diagnostic clinique. 4^e édit., 1922.
- MELTZER. — De l'inhibition. *New-York Med Journ.*, 1899.
- MELTZER et AUER. — Physiological and pharmacological studies of magnesium sulfate. *The American Journal of Physiology*, 1906.
- MOREAU. — Des purgatifs salins. *C. R. Soc. de Biol.*, 1879.
- MOREL (A.). — Précis de technique chimique, 1909.
- NATALE. — Le sulfate de magnésie dans le traitement de l'éclampsie puerpérale. *Annali di Obst e Gynec.*, 1930.
- ODIER. — Voir : SINCLAIR.
- OSBORNE et MENDEL. — The inorganic elements in nutrition. *Journal of Biol. Chem.*, 1918.
- PHELIPS (L.). — *Journal d'Urologie*, mars 1929.
- PRON (L.). — Les maladies de l'estomac, 1921. Examen et semeiotique du foie et du pancréas, 1910.
- RABUTEAU. — Action des sulfates de soude et de magnésie. *C. R. Société de Biol.*, 1879.
- Action du chlorure de magnésium. *C. R. Société de Biologie*, 1879.
- REGENSBURGER. — De l'élimination du soufre dans l'urine. *Zeit. für. Biol.*, 1876.
- REGNAULT (J.). — *Bulletin de l'Académie de Médecine*, 1918.
- RICHEL. — Action physiologique comparée des métaux alcalins. *Revue Scientifique*, 1886.
- RICHEL (Ch.). — L'anaphylaxie, 1923.
- ROBIN (A.). — Traité de thérapeutique appliquée. Paris, 1897.
- *Bulletin de l'Académie de Médecine*, 31 janvier 1922.
- ROBIN (A.) et MAILLARD (C.). — La nutrition sulfurée dans la thérapeutique. *Bull. Acad. de Méd.*, 1913.

- SABBATINI. — Action pharmacologique du soufre colloïdal. *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Thérapeutique*, 1908.
- SINCLAIR. — Les principes de l'hygiène, 1810. Traduction ODIER.
- SIMON. — Archivio di Farmacologia e Terapeutica, 1906.
- STORA. — *Bulletin de l'Académie de Médecine*, 18 mars 1930.
- TECHOUÉYRES. — Contribution à l'étude de la dispersion des flocculats sériques par les hyposulfites alcalins. *Paris Médical*, 1930.
- TECHOUÉYRES et PELLEMENT (S.). — Influence de l'hyposulfite de magnésium sur les réactions sérique flocculantes. *C. R. Soc. de Biol.*, t. CIII, 1930.
- TELKÈS et KELENFOLD. — Le soufre colloïdal. Thèse, Paris, 1914.
- TERROINE. — Disparition du pouvoir lipasique dans suc pancréatique Kenase. *C. R. Société de Biol.*, 1908.
- TREADWEL et BOLL. — Manuel de Chimie analytique, 1920.
- TUCKER. — Action calmante du sulfate de magnésie en applications externes. *Bull. génér. de Thérap.*, 1914.
- VINCENT. — Le soufre. *C. R. Acad. de Méd.*, 1920.
- VOURY. — *C. R. Société de Biologie*, 1880.
- VULPIAN. — Leçons de physiologie du système nerveux. *Gazette Médicale*, 1873.
- WALLACE (G. B.) et CUSHUY (A. H.). — On intestinal absorption and the saline catharhes. *American Journal of physiology*, 1898.*
- WIKI. — Contribution à l'étude de l'action pharmacodynamique des sels de magnésium. *C. R. Soc. de Biol.*, 1906.
- WURTZ. — Traité de Chimie Biologique, 1885.
- WURTZ (A. D.). — Dictionnaire de Chimie, 1892.
- ZUNZ — Activation du suc pancréatique par les sels. *Bull. Soc. royales de Sciences Méd.*, 1906-1906-1907.
- ZUNZ (E.). — Eléments de Pharmacodynamie générale, 1930.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
AVANT-PROPOS	9
PREMIERE PARTIE	
HISTORIQUE	13
Action anti-choc	15
Action sur la forme des précipités	20
DEUXIEME PARTIE	
ETUDE CHIMIQUE ET PHYSIQUE	29
Préparation	29
Analyse	30
Identification	34
Différenciation	35
Solubilité	36
TROISIEME PARTIE	
ETUDE EXPERIMENTALE	43
Action de la salive	44
Obtention des tubes de Mette	46
Action de la Pepsine	47

Action de l'amylase	54
Action protéolytique pancréatique	57
Action de la lipase	68
Action des injections intraveineuses.	73
Variations de quelques constituants sanguins. .	75
Toxicité des injections intraveineuses'.	77
Rapports avec les intoxications soufrées et magné- siennes	81
Action par voie sous-cutanée	83
Toxicité à dose unique.	87
Signalement des cobayes	88
Toxicité à doses répétées	94
Action sur la croissance des jeunes	98
Action sur les variations pondérales	101
CONCLUSIONS	108
BIBLIOGRAPHIE	111

E 1

Toxicité par voie intraveineuse

Solution à 10 % de Hyposulfite de Magnesium

Poids 3 kg 390

Date 4 Février 1932.

Température 38°5

Vitesse moyenne d'écoulement par minute 1^{er} 9

Respiration 110

Volume total écoulé 7^{cc} 7

Toxicité pour la Masse 0 gr. 77

Cœur 200.

Toxicité par kilog d'animal 0 gr. 23

LAPIN

Heure	Nombre de c. c. écoulés	Respiration	Circulation	Température	OBSERVATIONS. — AUTOPSIE
4 ^h 16	0	110	200	38°5	Debut de l'injection
4 ^h 18	2 ^{cc} 8				Reflexe corneen persiste
4 ^h 19	5 ^{cc} 7	Ralentie			Convulsion - Plus de reflexe corneen.
4 ^h 20	7 ^{cc} 7	0	64	"	Plus de respiration - Mort.
					Cœur continue à battre
4 ^h 25	-	0	0	37°5	Arrêt du cœur.
					— Autopsie —
					Congestion abdominale et pulmonaire avec hémorragies sous-pleurales. Cœur flasque.

Solution à 5 % de Hyposulfite de Magnesium

Date 12 / II / 1932

Vitesse moyenne d'écoulement par minute 1^{re}, 50Volume total écoulé 30 cm³Toxicité pour la Masse 1^{re}, 50Toxicité par kilogram d'animal 0^{re}, 42

LAPIN

Poids 3550 grammes

Température 39.2

Respiration enregistrée

Cœur 200 → 180

Heure	Nombre de c. c. écoulés	Respiration	Circulation	Température	OBSERVATIONS — AUTOPSIE
18 ^h .5'30" (18'30")	0	42	200 → 180	39.2	Pneumographie par tambour abdominal ← temps: 10" →
18 ^h .7'7" (18'37")	l'injection	est commencée			dans la veine jugulaire externe
18 ^h .7'7" (18'37")	2 ^{re} , 5	42			← 10" →
18 ^h .8'6" (18'36")	4 ^{re}	40			Narcose ← 10" →
18 ^h .9'24" (18'54")	6 ^{re}	45	180		← 10" →
18 ^h .13'18" (18'48")	12 ^{re}	32			← 10" →
18 ^h .15'54" (18'54")	16 ^{re}	32			← 10" → 2 ^e prise des Temps (secondes)
18 ^h .18'30" (18'30")	20 ^{re}	32			← 10" →
18 ^h .19'48" (18'48")	22 ^{re}	27			← 10" →
18 ^h .20'27" (18'27")	23 ^{re}				Convulsions cloniques
18 ^h .20'29" (18'29")	23 ^{re} , 1	26			← 10" →
18 ^h .21'6" (18'21")	24	20			← 10" →
18 ^h .21'45" (18'45")	25		70		Cœur: rythme couple Convulsions ← 10" →
18 ^h .21'55" (18'25")	25 ^{re} , 3	20			← 10" →
18 ^h .22'43" (18'43")	26 ^{re} , 5	20			Convulsion ← 10" →
18 ^h .22'53" (18'23")	27 ^{re}	20	60		Tremulations du rythme de 102 p. ← 10" →
18 ^h .23'42" (18'42")	28 ^{re}	?			← 12" → Convulsions
18 ^h .24'21" (18'51")	29 ^{re}	?			← 10" →
18 ^h .24'40" (18'40")	29 ^{re} , 5	?			← 11" 5/10 →
18 ^h .25' (18'50")	30 ^{re}				* ← 20" →
	†	*			← 10" →
					Autopsie: Cœur flasque Reins un peu congestifs Poumons - Taches de Tardieu Congestion discrète des bases

Solution à 10 % de HYPOSULFITE DE MAGNESIUM

CHIEN

Poids 17^{kg}, 400

Température

Respiration

Cœur } enregistrés

Date 17 février 1932

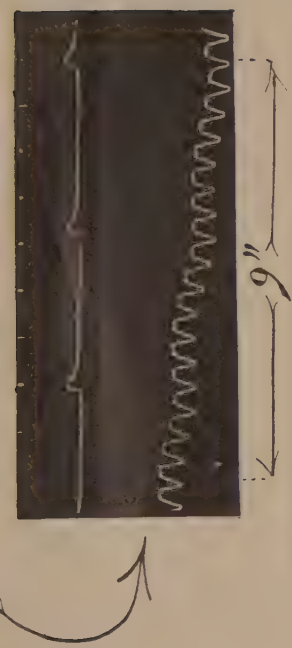
Vitesse moyenne d'écoulement par minute 2^{cc}, 1Volume total écoulé 130 cm³

Toxicité pour la Masse 13 grammes

Toxicité par kilog d'animal 0^{gr}, 74

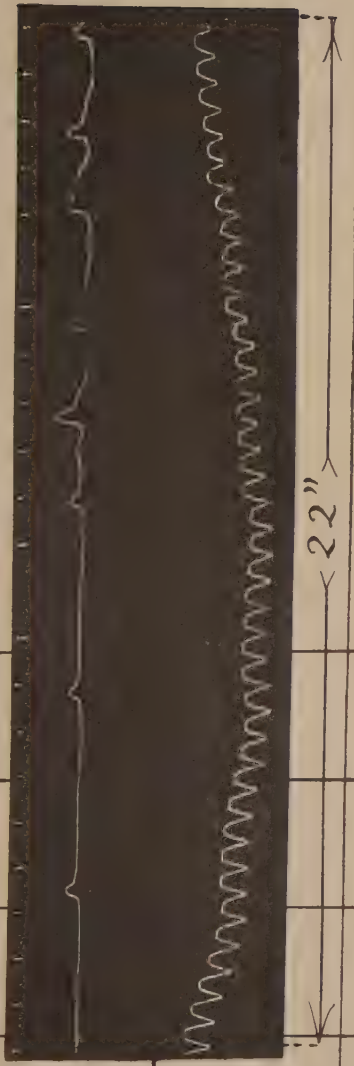
Heure	Nombre de c. c. écoules	Respiration	Circulation	Température	OBSERVATIONS. — AUTOPSIE
10 ^h .51.30"	0	42	102		Repère des temps (secondes) Pneumogramme externe (Sambour médio- -thoracique) Arteriogramme (canal infra- -carotidienne) 10" Respir. 12" 11^h.3'
10 ^h .54'	3	irrégulière	75		16" Animal calme - Sensibilité à la piqure et au pincement atténuée Mouvements de défense Ralentissement de la respiration 14"
11 ^h .54.45"	17"				
11 ^h .7.30"	20"	18	96		

11 ^h .11.30"	30	25	114		Temps (secondes) 11" 10" Mouvements de défense (Secousses convulsives) 8" Secousses Convulsives
11 ^h .15'	40	37	114		
11 ^h .16.30"	45				
11 ^h .18'	50	22	120		
11 ^h .19'	52				
11 ^h .20'	54				
11 ^h .21'	56	irrégulière	120		Crise de tachypnée partiellement enregistrée 8" 10"
11 ^h .22.30"	60	irrégulière Crise de tachypnée	120		



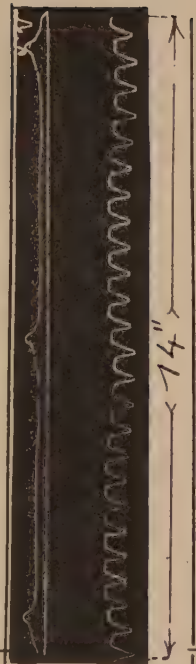
irreguliere 108

11^h 24' 45"
65 → 66



11^h 30 74
irreguliere
à type un-
-quement
abdominal

11^h 36 85 102
reguliere
-10 p'

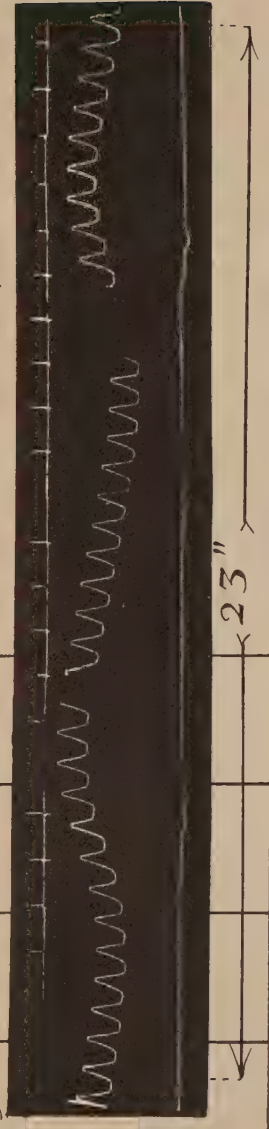


11^h 45" 96 8 102
inspiration très lente
expiration brusque et poussée

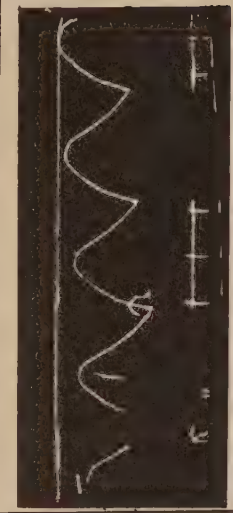
90
Dernier mouvement respiratoire

11^h 54' 30" 130

1^h 3"
depuis le
début de
l'injection



12^h 00 160 " 30



12^h 2' 160 " " Arrêt du cœur

AUTOPSIE:
Importante congestion rénale
Congestion pulmonaire prédominante
aux bases: un fragment de poumon
flotte entre deux eaux (hépatisation
rouge)
La vessie renferme 103 gr
d'urine contenant $S^2O^3 Mg$

E 4

Toxicité par voie intraveineuse (Jugulaire)

Solution à 10 % de Hyposulfite de Magnesium

Date 10 février 1932

Poids

12 kgs, 150

Température

Vitesse moyenne d'écoulement par minute 3", 5

Chien

Respiration

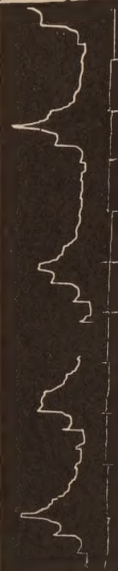
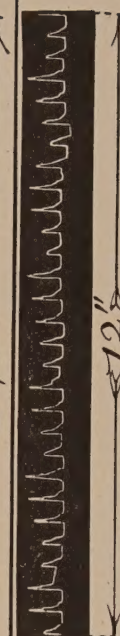
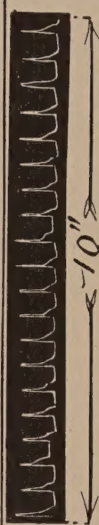
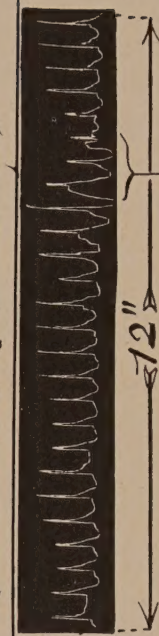
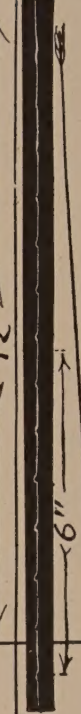
enregistrée (24)

Cœur

114

Volume total écoulé 73 "

Toxicité pour la Masse 7 g², 30Toxicité par kilog d'animal 0 g², 60

Heure	Nombre de c. c. écoulés	Respiration	Circulation	Température	OBSERVATIONS. — AUTOPSIE
0					Tambour thoracique enregistré — trant la superposition d'un cardiogramme à un pneumogramme Repère des temps (secondes)
2'	8				Convulsions cloniques
4' → 5'	14 17				— id —
6'	19	35	150		
6' 30"	20	irrégulière convulsion-	120		
8' 30"	25	imprécipitable	140		
10'	30	— id —	117		
13' 30"	40	Une convul- sion thoracique	150		
19'	65		45		
21'	73	±	36 → 0		
AUTOPSIE: Cœur flasque Reins — } Congestifs Poumons —					— Dernière pulsation —

